Lezione di Farmacologia (sem2) del 25/2/2013 (1)

LEZIONE DI FARMACOLOGIA DEL 25/02/2013

PROF. FUMAGALLI

SBOBINATORE: STEFANO AGNOLIN

REVISORE: Elisa Dalla Grana

I BETA-BLOCCANTI

INTRODUZIONE

I beta bloccanti sono farmaci di amplissimo uso. Il termine bloccante significa antagonista. I beta bloccanti sono farmaci **antagonisti competitivi del recettore β-adrenergico**, un recettore accoppiato a proteina G e quindi all’enzima adenilato ciclasi mediante la subunità α stimolatoria della proteina G. Esso è anche capace di influenzare l’attività della cellula modulando direttamente l’attività di canali ionici, in particolare il canale del sodio e del potassio nel cuore, che è un canale fondamentale per il controllo della frequenza (come vedremo quando tratteremo i farmaci antiaritmici), e i canali calcio voltaggio dipendenti, presenti nel muscolo cardiaco ma non solo, che sono controllori della forza di contrazione.

Nel tessuto contrattile striato, tutti i recettori o i farmaci che determinano un aumento dell’cAMP sono degli **inotropi positivi** poiché aumentano la forza di contrazione, mentre nel tessuto muscolare liscio la stimolazione β, cioè l’aumento di cAMP, significa rilassamento della muscolatura liscia (vedi uso di β2-agonisti nel trattamento dell’asma e nelle affezioni contratturanti croniche dei bronchi). Il meccanismo di aumento della forza contrattile nel cuore e nel muscolo scheletrico è secondario all’attivazione della protein chinasi A (PKA) e alla fosforilazione del canale del calcio voltaggio dipendente. È quindi secondario all’aumento di flusso di calcio intracellulare di rilascio dalla cisterne. Mentre per quanto riguarda la frequenza vi è un canale particolare direttamente modulato dall’cAMP senza bisogno di fosforilazione come segnale. Nella cellula muscolare liscia, invece, l’cAMP interferisce con la fosforilazione attivante della chinasi della catena leggera della miosina e quindi con il processo di contrazione. Infine, l’attivazione di recettori di superficie

accoppiati a proteine G non significa soltanto generazione di secondo messaggero e quindi contrazione, ma significa anche attivazione di altri effettori che trasducono il segnale presente in membrana in attività di trascrizione genica. L'attivazione o l'inattivazione del recettore β-adrenergico avrà dunque riflessi immediati, generati dal secondo messaggero, ma avrà anche effetti tardivi legati ad attivazione o inibizione delle capacità di trascrizione e di modulazione di trascrizione genica (adattamento del cuore alle condizioni ambientali, agli sforzi e ai farmaci).

Introduzione

I **beta bloccanti** sono farmaci antagonisti del recettore β-adrenergico. I recettori β-adrenergici sono presenti in tre diversi tipi, aventi interessanti peculiarità di distribuzione:

- β 1
- β 2
- β 3

Hanno tutti e tre lo stesso identico meccanismo di accoppiamento quindi tutti determinano un aumento di cAMP, ma hanno delle peculiarità di distribuzione. Attenzione a non fare una confusione, che spesso fanno molti vostri colleghi ed anche i medici: il fatto che il recettore β1 sia presente nel cuore non significa che non sia presente in altri distretti, ma semplicemente il cuore ne è particolarmente arricchito. Circa il 60% dei recettori β del cuore è costituito da recettori β1. Ci sono variazioni in funzione dell'età e della patologia. I recettori β1 sono inoltre presenti nei rene, nelle cellule del Langerhans del pancreas, nei vasi e nel cervello.

I recettori β2 sono presenti nei bronchi, ma essi sono presenti anche nel cuore (quindi i farmaci β2 agonisti non solo provocano bronco dilatazione, ma anche tachicardia).

Il cuore ha due sistemi di controllo:

- **sistema ortosimpatico**: che determina un aumento di frequenza, di gittata e di forza di contrazione, usando come neurotrasmettitore la noradrenalina e l'adrenalina (catecolammine).
- **sistema parasimpatico**: usa come neurotrasmettitore l'acetilcolina e agisce su recettori muscarinici (diversi da quelli nicotinici del muscolo scheletrico).

Inibendo il sistema ortosimpatico, i beta bloccanti riducono la frequenza e la forza di contrazione, ma in vivo il sistema è più complesso, poiché la sinapsi adrenergica ha un controllo a feedback del suo rilascio di adrenalina, che è a doppio segnale: con il β adrenergico segnala che vi è poca

stimolazione e che, dunque, bisogna aumentare, mentre con il recettore α2 ho una inibizione della sinapsi.

Quindi oltre agli effetti diretti, bisogna sempre pensare che ci sono anche degli effetti indiretti: ogni volta che si tocca qualcosa sul versante cardiovascolare, si ha inevitabilmente un fenomeno di compenso. Dal punto di vista medico, quindi, è necessario intervenire con una strategia dell'uso di farmaci.

I beta bloccanti sono farmaci semplici poiché la risposta che inducono è eclatante.

L'effetto dei recettori β sul cuore consiste in un aumento della frequenza e della forza di contrazione mentre sui vasi, determinando un aumento dell'cAMP con conseguente rilassamento della muscolatura liscia, causa una vasodilatazione. La risposta all'adrenalina però a livello dei vasi della cute è mediata dai recettori α à vasocostrizione à pallore, mentre a livello dei vasi dei muscoli scheletrici vi è una vasodilatazione poiché ci sono recettori β, nel distretto in cui serve sangue per scappare o combattere. Il flusso di sangue è mantenuto anche a livello renale. Usando un beta bloccante dunque si hanno effetti opposti: diminuzione della frequenza e della forza di contrazione del cuore; ma vi può essere una diminuzione delle resistenze periferiche per vasodilatazione.

EFFETTI CARDIACI

- Riduzione della contrattilità
- Riduzione del rilassamento
- Riduzione della frequenza
- Riduzione della velocità di conduzione

La riduzione della contrattilità e della frequenza "*fanno andare il cuore più piano",* in modo da far diminuire il lavoro cardiaco: il cuore recluta meno fibrille e consuma meno ATP, quindi meno ossigeno al minuto. Tutte le patologie del cuore sono accumunate dall'affaticamento del cuore (il cuore si "sfianca"): la sua richiesta di ossigeno è superiore alla quantità che gli viene fornita. L'uso dei beta bloccanti è così diffuso proprio perché essi diminuiscono la frequenza e la contrattilità permettendo al cuore di recuperare dall'iperlavoro a cui è stato sottoposto, per problemi emodinamici o perché un'arteria coronarica si è otturata. I beta-bloccanti abbassano consumo di ossigeno del cuore, quindi gli permettono di recuperare eventuali mancanze cui è andato incontro durante il suo iperlavoro. Le principali patologie nelle quali sono utilizzati i beta bloccanti sono:

- **Ipertensione**
- **Insufficienza cardiaca**
- **Angina pectoris**

- **Infarto e postinfarto**
- Aritmie
- Cardiomiopatia
- Tumori della midollare del surrene

(Il professore dice che apre una parentesi per descrivere brevemente le patologie più comuni per le quali vengono utilizzati tali farmaci)

IPERTENSIONE

L'ipertensione è una patologia caratterizzata da una pressione arteriosa media elevata. È un **fattore di rischio** per danni gravi: infarto, ictus cerebrale ed insufficienza renale. Questi sono i tre organi che l'ipertensione colpisce (cioè cuore, cervello, rene, ndr). Di per sé non dà sintomi evidenti per il paziente a meno di scotomi visivi o fischi nelle orecchie; non vi è sintomatologia. Si evidenzia nei controlli periodici. Un individuo può vivere anche a lungo con l'ipertensione, non è detto che essa di per sé sia causa di morte. Tuttavia è improbabile che un individuo con pressione elevata rimanga sano: l'ipertensione è infatti solo un fattore di rischio, la malattia vera e propria è l'infarto oppure l'ictus, che hanno sintomatologia molto maggiore.

Una volta si riteneva che la pressione massima dovesse essere 100+l'età (quindi un soggetto di 20 anni doveva avere di massima 120, mentre uno di 50 avrebbe potuto avere anche 150 di massima e non essere considerato a rischio). Le ultime linee guida indicano invece che una **pressione minima superiore ad 80 mmHg** è un fattore di rischio a cui si sommano altri fattori di rischio: la dieta, il peso, l'obesità, il diabete, il fumo, lo stress, altre patologie, ecc.

La pressione massima è meno soggetta a controlli.

Quindi il vero obbiettivo dei farmaci che si usano per tenere sotto controllo la pressione è tenere la minima al di sotto di 80.

Il Postcarico è legato alla contrazione degli sfinteri arteriolari (resistenze periferiche). Il Precarico è legato invece al ritorno venoso.

INFARTO CARDIACO

L'infarto cardiaco è la morte di cellule cardiache classicamente dovuta ad un'enorme discrepanza tra arrivo di ossigeno e richiesta di ossigeno. La cellula cardiaca in queste condizioni non è in grado di creare ATP e di riportare il potenziale d'azione e la concentrazione di calcio ai livelli normali, poiché il calcio non viene riportato all'interno delle cisterne e la cellula rimane così contratta.

Esattamente come quando nuotando ci viene un crampo; l'infarto è un "crampo" che viene al cuore.

ANGINA PECTORIS

L'angina pectoris è la manifestazione sintomatologica dell'infarto. "Angina" significa dolore. È quella sindrome in cui un individuo sente il dolore che si irradia dal petto e al braccio sinistro. L'angina è un crampo che va e viene, l'infarto invece è un crampo prolungato che esita nella morte del tessuto.

ARITMIE

Le aritmie sono tutte quelle condizioni in cui il cuore non batte come se fosse un metronomo, ma batte in modo sconclusionato, talvolta tanto sconclusionato da diventare inefficace dal punto di vista meccanico. Le aritmie devono essere controllate quando sono in grado di alterare il funzionamento del cuore rendendolo inefficace dal punto di vista della prestazione meccanica.

CLASSIFICAZIONE BETA BLOCCANTI

-

<u>I^ livello di distinzione</u>: antagonisti β1 si distinguono in:

- SELETTIVI: bloccano solo recettori β1
- NON SELETTIVI: bloccano tutti i recettori β, sia β1 che β2

Attenzione al fatto che un farmaco non selettivo che agisce anche sui recettori β2, condiziona anche il tono bronchiale, determinando broncocostrizione. Quindi, se devo somministrare ad un

paziente con problemi respiratori un β bloccante, dovrò sicuramente somministrare un farmaco selettivo solo sui recettori β1, poiché ovviamente non devo causargli broncocostrizione.

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE DEI β BLOCCANTI

-

- Possono avere attività simpatico mimetica intrinseca: esistono farmaci β bloccanti che sono anche, moderatamente, simpaticomimetici. Il vantaggio è che se faccio un β blocco marcato riduco senza dubbio la frequenza e la forza di contrazione cardiaca. Riducendo la frequenza, due sono le possibile conseguenze: un abbassamento della prestazione meccanica del cuore sottosoglia o, più comunemente, l'insorgenza di un pacemaker ectopico (normalmente la struttura pacemaker dominante è il nodo SA, se però la frequenza scende troppo, cioè vi è un rallentamento eccessivo nel passaggio dello stimolo da atrio a ventricolo, il ventricolo parte in una fibrillazione propria).

La presenza di attività simpatico mimetica evita quindi bradicardie profonde (molto importante quando il trattamento deve essere effettuato con dosi massicce e quando si è in associazione con problemi di tipo aritmico).

-

-

- Affinità relativa β1 vs β2 : distinzione molto importante. Un farmaco β2 bloccante che ha un'attività di blocco β2, va ad interferire con il tono bronchiale (i recettori β2 determinano bronco dilatazione, se li blocco avremo costrizione), per cui in tutte le situazioni cardiologiche accompagnate da sintomatologia bronchiale è necessario utilizzare un farmaco β1 selettivo (non ci devono essere effetti sui bronchi). La selettività β1/β2 è quindi la prima caratteristica fondamentale dei β bloccanti (utile in caso di associazione con patologie respiratorie)

- Oltre ad essere β bloccanti, alcuni di questi farmaci possiedono attività di blocco α: significa che accanto all'attività β bloccante vi è anche un'attività di blocco dei recettori alfa che evita la costrizione delle arteriole, evitando quindi un aumento delle resistenze periferiche. Questa attività è importante perché in risposta ad una riduzione delle frequenza e della forza contrattile cardiaca, si attiva una risposta riflessa barocettiva sulle resistenze periferiche per far salire la pressione. Ad una riduzione di frequenza e forza corrisponde una riduzione della gittata cardiaca (riduzione della prestazione cardiaca) a cui si associa il riflesso alfa (attività adrenergica alfa).

Farmaci dotati anche di attività alfa sono quindi più utili perché riducono i riflessi sulle resistenze periferiche. (Questi riflessi si hanno soprattutto all'inizio, poi c'è l'adattamento)

- Differenze farmacocinetiche tra farmaci β bloccanti sono soprattutto in termini di Liposolubilità: questo caratterizza alcuni composti, nel senso che questi hanno effetti sul SNC (alcuni degli effetti collaterali dei β bloccanti non sono positivi). Soprattutto nelle donne (ma non solo) l'effetto più frequente è l'insorgenza di depressione, per questo si tende a scegliere per le donne farmaci che hanno una minore attività centrale. Per quando riguarda gli uomini i β bloccanti possono comportare impotenza, e quindi possibile depressione.

- Esiste una classe di farmaci β bloccanti nuova che con meccanismo del tutto indipendente dal recettore β producono vasodilatazione (proprietà vasodilatatorie).

- Caratteristiche Farmacocinetiche *(di cui parleremo più avanti)*

- Alcuni β bloccanti possiedono attività antiaritmica (sono addirittura una classe di farmaci antiaritmici).

- Attività di agonista inverso (o antagonista-agonista): un antagonista è un farmaco che impedisce all'agonista di funzionare. I β bloccanti impediscono all'adrenalina di funzionare, impediscono cioè un aumento della frequenza cardiaca. In realtà però quasi tutti i farmaci β bloccanti riducono marcatamente la frequenza a riposo del cuore, in virtù del fatto che i recettori β adrenergici funzionano anche in assenza di adrenalina (ma con l'adrenalina funzionano di più).

L'agonista inverso è cioè un antagonista che non solo impedisce l'attivazione da parte dell'adrenalina, ma riduce anche il modesto grado di attivazione basale del recettore stesso.

β BLOCCANTI ED ESERCIZIO FISICO

L'effetto β blocco si riscontra soprattutto sulla risposta all'esercizio o comunque in situazioni in cui il sistema adrenergico è attivato.

(Effetti evidenti di attenuazione di risposta di frequenza e contrattilità indotte da esercizio).

L’effetto si ha soprattutto sull’aumento di gittata cardiaca per aumento del volume sistolico. Si tratta di effetti più compromessi con i non selettivi perché il blocco β2 blocca i recettori β2 abbondanti nel tessuto muscolare che quindi mediano la dilatazione, per cui c’è un doppio effetto: riduzione della prestazione cardiaca e riduzione della perfusione vascolare (entrambi contribuiscono all’attenuazione della risposta all’esercizio).

ATTIVITA’ ANTI-IPERTENSIVA

Dipende dal ridotto lavoro cardiaco e da interferenza con il rilascio di renina. Di questo parleremo non in questa lezione, ma nella prossima, quando parleremo del sistema renina-angiotensina.

EFFETTI POLMONARI L’utilizzo dei farmaci β bloccanti ha evidenti effetti sui bronchi, come già vi ho accennato prima e come è chiaro che sia. (recettori β2 come broncodilatatori per le broncopneumopatie croniche ostruttive e per tutte le condizioni di alterato flusso d’aria nei polmoni)

Utilizzando i β bloccanti il paziente fa più fatica a respirare (broncocostrizione). Quindi questo è un effetto che si cerca di evitare nel paziente, soprattutto nei pazienti con difficoltà respiratorie.

EFFETTI METABOLICI importanti in caso di dosaggio elevato ed evidenti in presenza di altra malattia conclamata.

I recettori β sono importanti nel mediare le risposte di glicemia e insulina all’esercizio fisico (l’adrenalina mette a disposizione dei muscoli substrati energetici, fa fare glicogeno lisi e comporta un aumento dei grassi). Tutto ciò risulta ridotto in caso di blocco β, effetti evidenti si osserveranno in pazienti diabetici in cui β1 bloccanti possono ritardare il recupero da ipoglicemia (blocco della glicogenolisi). I β bloccanti possono cioè causare crisi ipoglicemiche nei diabetici (normalmente infatti questi effetti non si sentono in pazienti senza diabete).

Il paziente diabetico presenta due generi di problemi:

- Glicemia alta che comporta modificazioni post traduzionali nei tessuti (glicosilazioni aberranti che risultano dannose per il mantenimento del tessuto)
- Glicemia che aumenta e diminuisce in modo incontrollato (non stabile). L’iperglicemia non si avverte, mentre la crisi ipoglicemica si avverte chiaramente: diventa una crisi simpatica (sudorazione, tachicardia, svenimento). I β bloccanti devono quindi essere utilizzati con cautela in pazienti diabetici.

EFFETTI SU SNC

Depressione

Impotenza

β BLOCCANTI DI 3 GENERAZIONE

Quelli di 1 generazione sono i non selettivi, quelli delle 2 generazione sono i selettivi.

I β bloccanti di terza generazione aggiungono all'attività di blocco una serie di proprietà vasodilatatorie. Possono essere:

- Dotati di parziale attività simpatico mimetica, e quindi essere agonisti su recettori β (soprattutto β2)
- Antagonisti di recettori alfa 1
- Dotati di attività tipo Ca-bloccante, uno di questi presenta una spiccata attività su canali al potassio, la cui apertura determina iperpolarizzazione e quindi mancata eccitazione della cellula (cell muscolare liscia che rimane rilassata).
- Dotati di attività antiossidante
- Possono indurre la produzione ossido di azoto: messaggero importante su molte funzioni del SNC, SNP e soprattutto del sistema cardiovascolare dove è mediatore della vasodilatazione.

La terza generazione comprende sia farmaci selettivi che non selettivi. Hanno diverse capacità, fra cui la capacità antiaritmica, agonista intrinseca, farmacocinetica.

(vedi slide sui farmaci)

EFFETTI NON DESIDERATI:

- Effetto respiratorio

- Riduzione flusso renale dovuta alla diminuzione del rilascio di renina che porta a difficoltà

  del controllo del sistema renina – angiotensina

- Blocco atrio ventricolare che può essere sia un effetto indesiderato sia uno scopo terapeutico

Controindicazioni d'uso:

- Asma

- Diabete insulino- dipendente

- Anomalie aritmiche

- Impotenza

- Depressione

Può esserci una sindrome d'astinenza modesta, prevenibile con una riduzione scalare del dosaggio, ma generalmente ciò non succede.

Da queste regole generali possiamo cercare di ricavare dei punti per aiutarci a scegliere la classe giusta di farmaci.

. IPERTENSIONE E ANGINA l'efficacia dei vari beta bloccanti è simile. La scelta è basata su

differenza farmacocinetiche, sui costi e sulle patologie associate.

. I farmaci beta1 selettivi sono da evitare in pazienti con broncopatia cronica ostruttiva o in pazienti che soffrono di vasculopatia periferica o morbo di Raynaud (gravi problemi vascolari agli arti periferici scatenati dal freddo causati da incapacità di controllare gli sfinteri pre-capillari)

. Capacità simpatico mimetica

. Beta bloccanti di terza generazione hanno attività antiossidanti, interessanti in pazienti ipertesi che fumano, stressati e in tutte le condizioni in cui i ROS influiscono su un quadro di arteriosclerosi

(vedi slide sui farmaci)

PROPRANOLOLO

prototipo dei beta bloccanti, primo farmaco ad essere stato studiato

- no attività simpatico mimetica

- non produce blocco α

Uso: tipicamente nell' ipertensione, ma anche nell'aritmia (farmaco beta bloccante dotato di attività di stabilizzazione delle membrane, quindi oltre a bloccare i recettori beta, interferisce con il funzionamento dei canali al sodio. Lo vedremo meglio come antiaritmico).

PINDOLOLO

- privo di attività simpatico mimetica e non selettivo, utile in pazienti terminali in cui non funzionano più i riflessi

adattatori. Ad esempio nell'insufficienza cardiaca il cuore si dilata per meccanismi di compenso

(legge Frank-Starling), il rene aumenta il ritorno venoso per far pompare più il cuore, non ci curiamo del fatto che possano partire dei riflessi, perché sono già tutti fuori uso.

- farmaco da reparto ospedaliero

Uso: insufficienza cardiaca ed ipertensione gravi

ATENOLOLO

beta bloccante selettivo per eccellenza, selettivo

- no attività simpatico mimetica

- no antiaritmico

- buona biodisponibilità orale

- modesti effetti collaterali

Uso: tutte le forme di ipertensione

ACEBUTOLO

BETA BLOCCANTI TERZA GENERAZIONE ancora in fase di studio

FARMACI CALCIO ANTAGONISTI

Uno studioso (il prof. non si ricorda il nome, ndr) studiando il meccanismo di azione della vasopressina, notò che, in un preparato isolato, la risposta alla vasopressina richiedeva presenza di calcio per essere efficace. Dimostrò quindi che la contrazione delle arterie richiedeva calcio.

Tra le diverse cose che provò, c'erano anche diversi farmaci, tra cui il Verapamil.

Il Verapamil diminuisce risposte pressorie sul cuore ed in parte anche sui vasi; si notò che una parte di queste risposte veniva recuperata se aumentava la quantità di calcio nel mezzo in cui erano in coltura le cellule. Da questo esperimento deriva il termine di "calcio antagonista". In seguito si comprese che questi farmaci non bloccano il calcio chelandolo, ma interferiscono con il funzionamento dei canali al calcio voltaggio dipendenti.

Canali al calcio voltaggio dipendenti:

- dipendono dal potenziale di membrana

- sono regolati dalla presenza di secondi messaggeri e dall’attività di proteine G

- dipendono dallo stato della cellula

- capacità varia a seconda della loro posizione. Ad esempio nelle sinapsi, quando arriva il potenziale d’azione, aumenta il calcio intracellulare che fa scatenare la fusione delle vescicole che rilasciano così il trasmettitore nel terminale. Il trasmettitore non è rilasciato a caso, bensì verso degli “hot spot” (zone attive) posizionate in modo che la vescicola rilasci il trasmettitore di fronte ai recettori postsinaptici. Entra in gioco un complesso macromolecolare che comprende tutte le molecole necessarie per portare in emifusione la vescicola (sinapsi, ecc) vicino a cui sono disposti i canali al calcio voltaggio dipendenti. Una situazione analoga si verifica nel tessuto muscolare scheletrico, dove i canali al calcio sono situati nelle triadi, nel punto in cui il tubulo T è nelle vicinanze delle cisterne del reticolo sarcoplasmatico.

Nei canali del calcio esiste uno stato chiuso, uno stato aperto e uno stato intermedio che consente il recupero verso uno stato chiuso ma attivabile.

La chiusura è regolata dalla frequenza dell’apertura e il tempo di recupero dall’inattivazione.

Nel caso dei canali al calcio, oltre ad avere attivazione ed inattivazione, si ha anche un’altra proprietà che determina che il canale al calcio che si è aperto per uno stimolo voltaggio dipendente possa chiudersi indipendentemente dal voltaggio, cioè diventare inattivo. È un meccanismo analogo alla desensitizzazione del recettore per l’acetilcolina. La velocità con cui questo meccanismo opera permette di differenziare varie sottoclassi di canali al calcio.

I canali voltaggio dipendenti, soprattutto quelli del calcio e del sodio, sono formati da un’unica grande proteina che riconosce domini come se fossero delle subunità separate. Il canale al calcio è composto da quattro domini che fanno sei passaggi ciascuno attraverso la membrana. Il dominio fra il quattro e il cinque (S5) e quello fra il cinque e il sei (S6) sono i più importanti per determinare la formazione del canale, mentre gli altri stanno intorno.

I canali al calcio sono altamente iono-selettivi, permettono il passaggio solo del calcio. Situazione diversa dal recettore nicotinico, che invece fa passare i cationi, sia sodio che potassio indipendentemente (a volte permette il passaggio anche del calcio).

Accanto alla grande subunità centrale che forma da sola il canale, esistono altre subunità ancillari che fungono da regolatori ad esempio della posizione interferendo con il citoscheletro.

Questa descrizione è valida per tutti i canali del calcio e del sodio, ma non per quelli del potassio. Essi sono formati da un solo dominio, il che fa pensare che siano i primi canali ad essersi sviluppati.

Oltre ai farmaci che agiscono su canali al calcio esistono anche farmaci che agiscono su altri canali ionici. I più banali sono gli anestetici locali, che impediscono il funzionamento del canale al sodio e quindi bloccano la trasmissione dell'impulso. Un altro esempio è quello dei farmaci antiaritmici o dei farmaci antiepilettici.

I canali al calcio voltaggio dipendenti sono classificabili in base a differenze funzionali molecolari e farmacologiche.

I canali di interesse nel sistema cardiovascolare sono i canali L, ovvero i canali long lasting.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 26/2/2013 (1)

FARMACOLOGIA

26/02/2013

SBOBINATORE: Anesi Selena

REVISORE: Simonetto Chiara

FARMACI Ca^{2+} ANTAGONISTI

I canali per il calcio voltaggio dipendenti sono caratterizzati da una discreta eterogeneità molecolare, funzionale e farmacologica.

I farmaci di cui ci occuperemo sono attivi contro i canali del calcio di un particolare tipo.

Per i canali del potassio la classificazione è principalmente quella biofisica, basata sulle caratteristiche di attivazione, inattivazione, apertura e chiusura.

La classificazione nelle due grandi categorie è tra quelli a bassa soglia e ad alta soglia.

- A bassa soglia: sono facilmente attivabili, ma anche rapidamente inattivabili, infatti vengono anche chiamati T o transienti. Ci mettono di più a riattivarsi dopo la depolarizzazione. Tipicamente neuronali, neurosinaptici (lungo la membrana dendritica), sono tipici del controllo dell'attività. Nel cuore questo tipo di canale è presente a livello del nodo senoatriale e del nodo atrioventricolare.

- Ad alta soglia: sono più comuni rispetto a quelli a bassa soglia, necessitano di una maggiore depolarizzazione per attivarsi, restano aperti finchè c'è una depolarizzazione. Sono sensibili al ruolo delle due classi di farmaci delle diidropiridine, nel cuore sono presenti nella parte contrattile, mentre nel neurone sono classici canali sinaptici. Quelli ad alta soglia di cui parleremo prevalentemente in questa lezione hanno vari sottotipi, caratterizzati da delle lettere. (L – N – P/Q – R)

A noi interessano prevalentemente i canali L che sono quelli maggiormente presenti a livello del muscolo, del cuore, dei vasi, ma anche del cervello.

Per capire che cosa significa che un canale si attiva e disattiva rapidamente osserviamo la slide a pag 10.

Figura A: questo è un canale che in seguito a depolarizzazione porta la cellula da -100 a +10, il canale si apre, fa entrare corrente e subito dopo si spegne e nonostante ci sia la depolarizzazione la corrente non passa più.

Figura B: questa cellula invece ha praticamente solo canali L (long lasting) e quando si depolarizza l'influsso continua a persistere.

La tabella a pag 11 riunisce tutte le caratteristiche dei vari canali.

Channel type	T	N	L
Single-channel conductance (110 Ba)	~ 8 pS	~ 13 pS	~ 25 pS
Single-channel kinetics	Late opening brief burst, inactivation	Long burst, inactivation	Almost no inactivation
Relative conductance	$Ba^{2+} = Ca^{2+}$	$Ba^{2+} > Ca^{2+}$	$Ba^{2+} > Ca^{2+}$
Inorganic ion block	$Ni^{2+} > Cd^{2+}$	$Cd^{2+} > Ni^{2+}$	$Cd^{2+} > Ni^{2+}$
ω-CgTx via block	Weak, reversible	Persistent	Persistent
Dihydropyridine sensitive?	Resistant	Resistant	Sensitive
Activation range[a] (for 10 Ca)	Positive to −70 mV	Positive to −20 mV	Positive to −10 mV[a]
Inactivation range (for 10 Ca)	−100 to −60 mV	−120 to −30 mV	−60 to −10 mV
Inactivation rate[b] (0 mV, 10 Ca or 10 Ba)	Rapid (tau ~20–50 ms)	Moderate[b] (tau ~50–80 ms)	Very slow (tau > 500 ms)

[a] Activation range may be considerably more negative in sympathetic neurons, chromaffin cells and other cell types. [b] Rate of inactivation of N-type channels can be much slower in sympathetic neurons. Inactivation rates may also be different in the absence of the exogenous cytoplasmic Ca^{2+} buffers introduced by whole cell recordings.

Slide pag 13

STRUTTURA DEI CANALI AL CA^{2+} VOLTAGGIO DIPENDENTI

I canali al calcio sono costituiti da un'unica grande subunità, detta alfa, con delle subunità accessorie.

La subunità alfa presenta 4 domini ognuno dei quali possiede 6 segmenti transmembrana ciascuno con l'arrangiamento che abbiamo visto ieri. Ce ne sono tantissimi tipi, quelli che interessano a noi sono i canali per il calcio voltaggio dipendenti di tipo 1 e 2, comunque nella tabella troviamo tutte le caratteristiche che li differenziano e li accomunano.

POTENZIALE D'AZIONE DELLE CELLULE CARDIACHE

La cellula cardiaca si deve depolarizzazione per funzionare. La depolarizzazione è determinata dal flusso del sodio, la ripolarizzazione avviene per la fuoriuscita di Cl^- e in parte per l'uscita del K^{+}.

A differenza delle altre cellule nervose che ripolarizzano molto rapidamente, le cellule cardiache mantengono una depolarizzazione prolungata perché in questa fase esce potassio, ma soprattutto entra calcio. In pratica l'uscita di cariche positive è compensata dall'ingresso di cariche positive quindi il flusso netto di corrente è nullo e il potenziale rimane stabile. Poi i canali del calcio si disattivano quando la fuoriuscita di potassio supera quella del calcio. (Fase spike-fase plateau-ripolarizzazione).

Nel cuore l'attività contrattile non è innescata dal SNC, ma dalla presenza di un particolare tipo di tessuto, che è una miscela fra una tessuto cardiaco mesenchimale e tessuto ectodermico neurale (il cosiddetto sistema di conduzione).

Da un punto di vista funzionale ha attività pacemaker, fa in modo che dal punto di vista meccanico l'atrio si contragga prima del ventricolo e che esso termini prima la sua fase diastolica, quindi c'è un rallentamento (soprattutto nel nodo atrioventricolare) per permettere alla contrazione atriale di essere portata a termine. Passato questo intervallo è necessario che il cuore si contragga prima sulla punta e non sulle basi, nella parte interna e non all'esterno. Quindi il sistema di conduzione nei ventricoli comprende: Fascio di His per portare lo stimolo alle punte, Cellule del Purkinje e la rete endocardica che permette la distribuzione dello stimolo e la successiva risposta contrattile.

Il ruolo di pacemaker è assolto dalle cellule del nodo senoatriale, che sono delle cellule particolari che non mantengono potenziale di riposo, ma che hanno una lenta e progressiva salita verso la soglia. Questa caratteristica è data da un particolare canale ionico per una corrente chiamata I_f (funny), è un canale ionico aspecifico che si apre quando la cellula è iperpolarizzata. Il potenziale tende a salire finchè la cellula raggiunge una certa soglia. La soglia serve soprattutto per attivare canali al calcio.

Le variazioni della frequenza cardiache sono date dal fatto che questo canale possa funzionare di più o di meno ed è legato alla variazione di c-AMP. In presenza di adrenalina si stimola il recettore beta-1, si attiva l'adenilato ciclasi che produce c-AMP, che va a legarsi a questi canali stimolandone l'apertura ed inoltre si attiva la PKA che porta all'apertura dei canali per il Ca^{2+}. Il risultato è che la depolarizzazione è più rapida e lo stimolo parte prima. Al contrario la corrente I_f è modulata in senso negativo dal parasimpatico.

I canali al calcio in queste cellule servono a produrre potenziale d'azione.

Nelle cellule contrattili la loro attivazione è funzionale all'influsso di calcio e quindi alla forza contrattile, più il canale è funzionante, più si attiva, più a lungo rimane aperto, più perdura la contrazione e maggiore è la forza contrattile.

I canali L cardiaci nella parte ventricolare regolano la durata della fase che è quella sostenuta proprio dal fatto che esiste un influsso importante di ioni Ca2+. I canali al Ca2+ nelle cellule del sistema di conduzione regolano la durata del potenziale d'azione, cioè quanto a lungo la cellula cardiaca rimane depolarizzata e quindi non attivabile, e poi per la loro presenza nel tessuto pacemaker regolano il decorso dello stimolo tra il nodo senoatriale e il nodo atrioventricolare.

CLASSI DI FARMACI CA^{2+} ANTAGONISTI

Ciò che serve sapere e che bisogna avere ben impresso nella memoria senza confusione è che ci sono tre classi di farmaci, ma fondamentalmente sono due.

Da un lato le DIIDROPIRIDINE e dall'altro due classi, diverse chimicamente, ma analoghe dal punto di vista funzionale, che sono BENZOTIAZEPINE E FENILALCHILAMINE.

Per capirci meglio si parla di VERAPAMIL (prototipo per le fenilalchilamine) E DILTIAZEM (prototipo benzotiazepine).

Ognuna di queste tre classi ha una sito di legame differente sul canale per il Ca^{2+}:

Verapamil regione 6, dominio 4.

Diltiazem localizzazione più citoplasmatica.

Diidropiridine regione 3-2 in una regione transmembrana su un sito più ampio, all'interno del canale.

Perché è importante la suddivisione tra diidropiridine e le altre due classi?

Perché c'è una forte tessuto-specificità che riflette la differenza di tipo di canale presente nel cuore e negli altri tessuti.

Le diidropiridine interagiscono con isoforme diverse di subunità alfa-1C con maggiore tendenza a legarsi alle isoforme non cardiache. Tra le diverse isoforme della subunità, alfa-1Ca è cardiaca, mentre alfa1Cb è del muscolo liscio. Sono differenze minime, ma sono sufficienti per distinguere il legame fra diidropiridine che legano questo tipo di subunità e verapamil e diltiazem che legano un altro tipo di subunità.

Inoltre c'è una differenza rispetto a quando il farmaco è in grado di legarsi:

- Le diidropiridine agiscono prevalentemente con il canale chiuso (allo stato inattivo)

- Verapamil e diltiazem hanno bisogno del canale aperto per legarsi

La cellula muscolare liscia è una cellula "tranquilla", cioè non "spara" ogni secondo, si attiva quando serve, ma in linea di massima sta a riposo; il canale è chiuso per la maggior parte del tempo, quindi su di esso possono accedere le diidropiridine, mentre Verapamil e Diltiazem hanno una scarsa affinità (in quanto hanno un sito di legame all'interno del canale e quindi occorre che la cellula sia attiva e che il canale si apra). Questo introduce un concetto importante, cioè **che la capacità di legame dipende dalla frequenza**. Una dose di Verapamil non abbassa del 10% la forza di contrazione del cuore, ma la quantità di efficacia dipende dalla frequenza del cuore: più alta è la frequenza, maggiore è la capacità di legare e quindi maggiore è la capacità di inibire l'afflusso di calcio. Questo ci dice che Verapamil e Diltiazem sono dei farmaci antiaritmici dove il target principale sono le aritmie ad alta frequenza (tachicardie).

La tabella ci permette di vedere che

	Vasodilatazione (flusso coronarico)	Soppressione della contrattilità cardiaca	Soppressione dell'automatismo (nodo SA)	S del
Amlodipina	5	1	1	
Felodipina	5	1	1	
Isradipina	nc	nc	nc	
Nicardipina	5	0	1	
Nifedipina	5	1	1	
Diltiazem	3	2	5	
Verapamil	4	4	5	

- le diidropiridine (tutti i nomi che finiscono con –pina sono derivati dalle diidropiridine) sono particolarmente scarse su quei parametri che sono tipicamente cardiaci (dove il parametro principale è la contrattilità, ma ci sono anche automatismo e conduzione atrioventricolare).

Le diidropiridine sono di per sé poco attive a livello cardiaco, ma sono molto attive come vasodilatatori.

- Verapamil e Diltiazem sono anche attivi come vasodilatatori, ma sono soprattutto attivi sulla contrattilità cardiaca e sulla generazione dello stimolo.

Ricapitolando ci sono 2 classi di farmaci:

- le Diidropiridine: hanno marcati effetti vascolari

- Verapamil e Diltiazem: hanno marcati effetti cardiaci

Cosa vuol dire "effetti vascolari"?

Innanzitutto questi farmaci sono vasodilatatori tipici, cioè hanno effetti sulla vasodilatazione delle arteriole agendo sulle cellule muscolari lisce - più avanti vedremo che c'è una classe di farmaci particolarmente efficaci sulle vene. Dilatandosi le arteriole, le resistenze periferiche si riducono, quindi la pressione massima scende. Non andando ad agire sulle vene, non ci sono effetti particolari sul precarico.

Cosa vuol dire "effetti cardiaci"?

Significa inotropismo negativo per diminuzione dell'afflusso di calcio, che ha il grande problema di poter essere mascherato da riflessi simpatici. Perché? Molto banalmente se diminuisce la pressione, i barocettori mettono in atto risposte compensatorie di vario genere, ma con una loro gerarchia. Quando prendiamo uno spavento o quando corriamo senza essere allenati la prima cosa che sentiamo è "il cuore in gola" cioè il primo riflesso che viene messo in atto è il controllo della frequenza. Poi reclutando maggiore sangue e spingendolo nel cuore, quest'ultimo viene dilatato e per la legge di Starling, si tirano di più le fibre quindi aumenta la forza di contrazione. Ho una vasodilatazione, mi cala la pressione, che si compensa per mezzo di riflessi basati fondamentalmente sulla tachicardia e vasocostrizione e successivamente sull'aumento della forza di contrazione. Qui la vasodilatazione è indotta dal farmaco, per cui non c'è compenso per la regolazione del flusso sanguigno, e ci dovrebbe essere un effetto di riduzione della forza di contrazione, che può essere mascherato dal soggetto dalla presenza di riflessi simpatici.

Da un effetto si genera una risposta, la quale genera a sua volta un effetto compensatorio. Quando si sono fatti i primi studi sui Ca^{2+} antagonisti, si lavorava soprattutto sulle diidropiridine (vasodilatatori, abbassano la pressione), quindi farmaci per l'ipertensione. Il primo grosso studio randomizzato in doppio cieco comprendeva moltissimi pazienti, ma è stato interrotto nonostante l'efficacia farmaceutica fosse fragorosa, cioè la pressione si riduceva in modo significativo, ma portava con sé un enorme problema: la pressione scendeva, ma la percentuale di infarto nei pazienti trattati era superiore alla percentuale media di infarto nella popolazione non trattata. Perché? E' vero che la pressione calando dovrebbe ridurre il rischio di infarto, ma per fare questo si usavano dosaggi così elevati che mettevano in atto meccanismi compensatori importanti (tachicardia); il paziente al mattino quando prendeva il bicchiere di calcio antagonista doveva stare mezz'oretta molto tranquillo perché aveva la tachicardia (lo faceva un giorno, lo faceva due, tre, quattro finchè alla fine gli veniva un infarto). Poi si è lavorato sulle molecole, e ora i farmaci calcio antagonisti sono un importante strumento anche per l'ipertensione. Questa storia fa restare bene in testa il fatto che un farmaco produce un effetto, ma nel frattempo l'organismo cerca di produrre varie compensazioni.

L'effetto cronotropo negativo è soprattutto a carico di Verapamil e Diltiazem e dipende dalla capacità di alterare il recupero, quindi viene considerato il prolungamento del periodo refrattario. Non va tanto a giocare sull'attività spontanea del nodo del seno, quanto su rallentamenti di conduzione.

Ricordarsi il particolare riguardante il verapamil che è frequenza dipendente, e quindi il suo uso come antiaritmico nel controllo delle tachicardie sopraventricolari. Se uso verapamil avrò effetti bradicardizzanti, invece se uso diidropiridine potrò avere anche effetti contrari, tachicardia.

EMODINAMICA: Cosa succede sui vasi?

Tutti questi farmaci riducono le resistenze periferiche dei vasi coronari e aumentano il flusso ematico nel distretto coronarico: sono infatti classificati come coronarodilatatori (sono vasodilatatori-coronarici). Con una differenza in potenza perché le diidropiridine sono i principali

vasodilatatori, mentre verapamil e diltiazem hanno un altro obiettivo. ("*Voi siete studenti il vostro mestiere è studiare, imparare e dare gli esami, però la sera magari andate a fare un servizio in qualche bar, cosa che però non è il vostro mestiere*" – Verapamil e diltiazem hanno effetti sul cuore, le diidropiridine hanno effetti sui vasi.)

Le resistenze periferiche da pressione arteriosa diminuiscono con le diidropiridine, mentre la capacità contrattile e la funzionalità ventricolare in linea di massima dovrebbero essere represse, in seguito ad una risposta al farmaco da parte dell'individuo: il fatto di aver ridotto la pressione e di aver consentito un migliore ritorno significa una migliore distensione delle pareti ventricolari, una maggior dilatazione e per la legge di Starling un aumento della forza contrattile (quindi con le diidropiridine invece di innescare un inotropismo negativo posso addirittura aumentare la capacità contrattile, con aumento della gittata ed aumento della frequenza).

Gli effetti diretti inibitori delle diidropiridine li vedo solo a dosi maggiori, e soprattutto a dosi maggiori è più marcata la risposta tachicardica. Oggi le diidropiridine rappresentano un elemento antipertensivo molto importante perché si è constatato che i farmaci che avevano un'emivita più lunga mostravano in maniera ridotta il problema della tachicardia dopo la somministrazione.

Il buon senso dice questo: se produciamo una vasodilatazione improvvisa generiamo un crollo delle resistenze periferiche con crollo di pressione e aumento della frequenza cardiaca. Se la stessa vasodilatazione anziché generarla in poco tempo, la generiamo poco per volta (in tre ore), i barocettori si adattano alle variazioni di pressione e non si va incontro a tachicardia.

Quindi non è tanto importante il fatto di usare una diidropiridina, ma di COME questa viene utilizzata. Cioè se sono in grado di generare un effetto <u>lentamente</u> e tenerlo costante per molto tempo, posso modificare le RPT delicatamente per lungo tempo senza generare riflessi. Se al contrario ho un farmaco che subito dopo essere stato somministrato va via con il rene, per sperare di mantenere una vasodilatazione per lungo tempo, quella compressa che viene somministrata al paziente dev'essere così pesante che nonostante venga eliminata in fretta, ha un effetto che viene mantenuto a lungo. Se ho un farmaco che viene eliminato rapidamente, se voglio che il suo effetto duri tanto, la dose somministrata dev'è essere elevata. Essendo eliminato tanto genera però riflessi importanti e questo è stato il motivo per cui lo studio sopra citato è stato sospeso: per avere un effetto di vasodilatazione prolungata si dava una dose massiccia di farmaco ai pazienti, tale da generare delle risposte riflesse importanti. Se si andavano ad usare formulazioni a lento rilascio (una compressa che si scioglie molto lentamente nell'intestino e lentamente viene assorbita), non si vedeva più la risposta tachicardizzante.

L'alternativa è stata poi di fabbricare dei farmaci che oltre ad essere rilasciati lentamente avevano anche un'<u>emivita lunga</u> che evitava il sovraccarico iniziale. Con l'utilizzo di questi farmaci ad emivita lunga, è stato possibile utilizzare basse dosi e generare basse oscillazioni farmacocinetiche, quindi il problema si è praticamente risolto ed è cambiata la storia delle diidropiridine e dell'ipertensione.

Alcune di queste diidropiridine oltre ad avere effetti periferici hanno anche effetti sul nodo del seno, cosa che è utile perché inibendo il nodo del seno si inibisce la tachicardia (es. ISRADIPINA è uno di questi, induce vasodilatazione, senza indurre tachicardia).

Le diverse diidropiridine si riconoscono per le caratteristiche farmacocinetiche e per le risposte adattatorie conseguenti, cioè sono vasodilatatori, ma con qualche differenza: pensiamo al fatto che è necessario indurre vasodilatazione non solo nella cura dell'ipertensione, ma anche quando ci sono patologie ostruttive (ad esempio una stenosi, una TIA (attacco ischemico transitorio, ischemia

cerebrale data da un restringimento dell'arteria per breve tempo, quindi una determinata area riceve meno sangue). In pazienti con diabete uno dei problemi è proprio quello del controllo del tono dei vasi, soprattutto degli arti periferici. La più grave complicanza del diabete è la comparsa di gangrena alle estremità (il decorso del diabetico non compensato, è un decorso amputatorio: si inizia tagliando un dito, poi l'altro, poi il piede, poi la gamba). Anche la Claudicatio Intermittens è conseguenza di una vasculopatia periferica – Si presenta come una sensazione dolorosa dell'arto affetto (di norma un polpaccio, ma può riguardare anche una porzione più periferica o un singolo muscolo della gamba).

La gravità del disturbo si misura tramite il numero di metri che l'individuo può percorrere prima della comparsa del dolore: all'aumentare dell'occlusione vascolare diminuisce il flusso sanguigno e il muscolo inizia a lavorare in anaerobiosi con comparsa di acido lattico e dolore in un tempo più breve.

Se il termine angor identifica il dolore dovuto all'ischemia, il termine claudicatio ne descrive l'impegno funzionale. – ndr)

Quindi le diidropiridine hanno un impiego nel caso di problemi di pressione, ma anche di problemi di vascolarizzazione.

La NIMODIPINA è molto liposolubile, quindi ha un trofismo anche per il tessuto cerebrale ed è la diidropiridina normalmente utilizzata in caso di vasospasmo cerebrale (TIA).

La FELODIPINA è un calcio antagonista con emivita di 3 minuti, è un farmaco d'emergenza, usata soprattutto in fase preoperatoria.

VERAPAMIL E DILTIAZEM

Sono attivi soprattutto a livello cardiaco e gli effetti emodinamici sono riconducibili alla riduzione della forza di contrazione (effetto inotropo negativo) e della frequenza. Pochi effetti vasali. Il bulbo aortico sente che c'è una riduzione di performance quindi stimola, ma siccome il cuore è bloccato, c'è un effetto sui vasi. Con dosi importanti di verapamil e diltiazem, sui vasi più che una vasodilatazione ci si attende un aumento della contrazione. Ovviamente a meno che non siano già presenti tutti i sistemi di compenso riflessi.

Verapamil e Diltiazem hanno anche loro effetti di chiara azione simpatica che non si vedono come tachicardia però. L'attivazione del simpatico determina una riduzione del postcarico senza una variazione funzionale del cuore, mentre nel paziente con scompenso vedo bene l'effetto proprio del farmaco, cioè la riduzione della forza di contrazione.

Se il paziente non è scompensato riesce a correggere dal punto di vista emodinamico la ridotta attività cardiaca. Se invece non è scompensato non ci riesce. Quindi se è scompensato vedo bene l'effetto inotropo negativo. E perché voglio avere un effetto inotropo negativo? Perché voglio ridurre il consumo energetico del cuore, il lavoro cardiaco. Bisogna ovviamente predefinire la condizione in cui ciò succede: cioè se la riduzione del lavoro cardiaco mi aggrava la situazione emodinamica generale, devo stare attento. Quindi diciamo che nei pazienti post-infartuati e nei pazienti con insufficienza ossigenante del cuore senza ancora che sia comparso lo scompenso cardiaco (cuore dilatato, ritenzione idrica, tutti quei fenomeni che il corpo suscita per dare forza al cuore), Verapamil e Diltiazem sono farmaci di prima scelta.

Come nel caso delle cefalosporine, per cui ci sono 3 generazioni di farmaci, anche per i calcio antagonisti esistono 3 generazioni.

Quelli di 1° generazione sono le classiche Diidropiridine, Verapamil e Diltiazem

Quelli della 2° generazione sono esattamente la stessa cosa, ma prevedono la formulazione a lento rilascio, cioè il primo meccanismo che è stato usato per ridurre il riflesso della tachicardia riportato con le diidropiridine

Quelli della 3° generazione sono molecole a lunga durata d'azione.

Ricapitolando ancora una volta la classificazione generale dei calcio antagonisti:

Diidropiridine: ipertensione (induco vasodilatazione)

Verapamil e Diltiazem: problemi cardiaci

Come distinguo le diverse diidropiridine fra loro?

In base alla *formulazione,* alle *caratteristiche farmacocinetiche* oppure in base al *trofismo* (problema vascolare del cervello – uso le liposolubili).

Verapamil e Diltiazem (affinità particolare per il canale del CA^{2+} cardiaco) sono classificati come antiaritmici.

Il ritmo del potenziale d'azione nel tessuto di conduzione è determinato soprattutto da canali per il calcio, per cui Verapamil e Diltiazem hanno una forte attività sulle tachicardie sopraventricolari, in cui inibire i canali al calcio significa fondamentalmente inibire il tessuto di conduzione. Se il tessuto di conduzione è inibito, il passaggio degli stimoli al ventricolo si riduce di frequenza.

Nelle cellule contrattili normali il potenziale è generato dall'influsso di sodio, poi esce il potassio (invece nelle cellule cardiache, il potassio esce mentre il calcio entra permettendo la fase plateau prolungata).

I canali al calcio: sono attivati dalla depolarizzazione, la cellula deve arrivare a -40mv perché questi si possano aprire. Sono LL (long lasting). Quindi finchè c'è la depolarizzazione fanno entrare il calcio, invece quando la cellula scende verso valori più negativi tornano a chiudersi.

I canali al sodio: si attivano quando si arriva a -70mv, "sparano" e poi si chiudono e fermano l'overshoot. Si arriva solo a +10-15mv.

Quando la cellula è in ischemia, non ha più ATP e la sua pompa Na^+/K^+ funziona poco, i suoi scambiatori ionici funzionano poco, e il potenziale di riposo va verso valori più positivi (da -90 mv,

va verso -80mv, poi -70mv) quindi è molto più eccitabile, si avvicina alla soglia. Molte aritmie sono legate proprio alla presenza di cellule che sono molto vicine alla soglia.

Un'altra cosa da prendere in considerazione è la durata di questa eccitabilità: se la cellula è talmente distrutta che il suo potenziale anziché essere -70mv è -30mv, ha "sparato"? A -30mv la cellula ha sparato tutto il suo sodio e non ha più ATP per riportarlo fuori, quindi si ferma a questo livello. Cosa succede a -30mv ai canali del sodio? Questi non sono più funzionanti, sono bloccati, per ricaricarsi la cellula si deve ripolarizzare. Quindi la cellula smette di funzionare? No, perché a -30mv ci sono i canali del calcio che generano un potenziale d'azione, che però è un potenziale d'azione diverso che non ha le caratteristiche di un potenziale d'azione del Na^+.

Una cosa importante nel cuore e nelle aritmie: "chi funziona male, stia zitto!" Nel cuore se una cellula funziona male, genera problemi: o perché è più eccitabile e genera un'extrasistole, o perché fa un potenziale d'azione che avrà delle conseguenze sulla conduzione dello stimolo o sulla contrazione degli elementi contrattili. Comunque il principio è che se una cellula funziona male, è meglio che non faccia nulla. In una cellula ischemica il potenziale d'azione non è più generato dal sodio, ma è generato dal calcio, quindi il farmaco utile come antiaritmico per silenziarla è un calcio-antagonista.

Quindi quando si usano i calcio-antagonisti?

In tachicardia sopraventricolare e/o in situazioni post-ischemiche aritmiche.

Utilizzo importante nell'angina (differenza angina/infarto: angina è la fase acuta in cui il paziente sente dolore, l'infarto è la necrosi).

Esistono diversi tipi di angina:

-angina da sforzo: viene quando si corre, la causa in genere è una stenosi. In questo caso si cerca di indurre vasodilatazione, che non è molto intensa, perché se il problema è una placca aterosclerotica, intorno alla placca le cellule muscolari lisce sono distrutte, per cui la vasodilatazione in quel punto sarà scarsa. Quindi va bene dare un vasodilatatore per migliorare un po' il flusso, ma stiamo attenti agli effetti riflessi: le diidropiridine, infatti generano tachicardia e questa aggraverebbe la situazione ischemica. Quindi se l'angina è da stenosi, diamo il vasodilatatore, ma anche qualcosa per fermare la tachicardia (beta-bloccante).

- angina instabile: forma di angina simile all'angina variante (vasospastica) da flussi variabili. Può essere dovuta a modesti eventi aterosclerotici, evento embolico modesto. Quindi non c'è una cronica e continua riduzione del flusso, ma c'è una riduzione variabile. Anche in questo caso l'effetto ricercato è quello vasodilatatore, ma con attenzione sempre ai riflessi tachicardici.

C'è un problema legato alla vasodilatazione delle coronarie che varrà anche per l'assunzione di diidropiridine, ma è un po' complicato quindi ne parleremo quando affronteremo l'argomento dei nitroderivati. Per adesso ricordiamoci che la coronaro-dilatazione non è necessariamente una bella cosa.

Nell'infarto s'interviene con Verapamil e Diltiazem, per ridurre la forza di contrazione e per ridurre il consumo di ossigeno. Non c'è nessuna evidenza che le diidropiridine possano essere utili nell'infarto, preferito il Verapamil; sull'uso del Diltiazem nel post infarto ci sono diversi dubbi.

Un altro uso tipico al di fuori dell'ambito cardiologico è lo spasmo esofageo: sindrome dolorosa, spesso confusa per la sua localizzazione con l'angina, spesso anche connessa con problemi di reflusso gastrico e per cui è consigliato il trattamento con Verapamil.

La tossicità dei calcio antagonisti soprattutto delle diidropiridine, prevede l'eccessiva vasodilatazione, con aumento dell'attività simpatica quindi le diidropiridine aggravano l'ischemia.

Coronary steal è quel fenomeno che approfondiremo meglio quando tratteremo i nitroderivati, fondamentalmente dobbiamo tenere in mente che non sempre una coronaro-dilatazione è sempre utile.

Il blocco atrioventricolare che si realizza con Verapamil e Diltiazem può portare a una separazione funzionale tra atrio e ventricolo e quindi ad un blocco atrioventricolare con partenza di un ritmo sottoatriale, che può andare anche bene, ma è conveniente l'applicazione del pacemaker.

Siccome questo è il problema, non si associa un farmaco che rallenta la conduzione atrioventricolare con un farmaco che rallenta il ritmo (quindi non si associano Verapamil e Diltiazem con i Beta-bloccanti, mentre invece si associano le diidropiridine e i Beta-bloccanti)

Dato l'effetto inotropo negativo importante di Verapamil e Diltiazem, cioè la riduzione della performance meccanica del cuore, generalmente anche se c'è ischemia si evita di usare questi farmaci e si usano con estrema cautela quando a causa dell'ischemia la pressione è scesa sotto ai livelli di soglia (cioè la max è scesa al di sotto degli 80 mmHg). Infatti l'effetto inotropo negativo potrebbe essere causa di un'ischemia in un determinato settore. Ci sono degli effetti vascolari acuti (rossori e cefalee) che erano tipici delle diidropiridine somministrate in dosi massicce e che sono stati risolti con le formulazioni a lento rilascio.

Effetti collaterali da ricordare:

Tipico è il gonfiore delle caviglie (per alterazione dei toni vascolari periferici), reflusso gastroesofageo (per inibizione della contrattilità dello sfintere), stipsi (per riduzione della contrattilità della muscolatura liscia periferica), alcune interferenze con eliminazione di digossina e chinidina.

Abbiamo visto quindi 2 classi di farmaci con azione cardiovascolare e cardiaca e abbiamo iniziato a vedere come facendo qualcosa ai vasi o al cuore, si innescano delle risposte riflesse. Perché la circolazione è qualcosa di molto regolato a livello locale: ogni singola arteriola regola il proprio livello di contrazione a seconda dei livelli di O_2 necessari per il proprio stato funzionale. Questo lo fa usando dei mediatori locali: studieremo prostaglandine, trombossani (coinvolti nell'infiammazione).. si ha questa possibilità di regolazione locale, solo se le vie di circolazione sono funzionanti, cioè se il sistema centrale è ben vascolarizzato e funzionante; cioè se si ha un sistema funzionale, si fa la regolazione locale, mentre se il sistema centrale non è ben funzionante, è inutile pensare di fare la regolazione locale.

Il controllo generale della pressione è estremamente importante, con una gerarchia d'ordine senza confusione: una percentuale di sangue è rivolta alle vene, una percentuale di sangue è rivolta al cervello (sto facendo funzionare la corteccia temporale per l'analisi dei suoni, quindi si manda un pochino più di sangue lì, un po' meno nelle altre zone)

Il controllo pressorio è fatto da elementi di controllo generali fondamentali che se smettono di funzionare, portano a gravi conseguenze sul sistema:

- RENE (Sistema Renina/Angiotensina = RAS)

  - Ha un controllo centrale (ipotalamo – peduncolo ipofisario), che regola il rilascio di vasopressina (ADH), che induce e controlla il flusso a livello renale, dove esiste un sensore della pressione che "decide" come deve essere la pressione nel resto dell'organismo. Il controllore principale della nostra pressione è il rene: cala la pressione e il primo ad avvertire il cambiamento sarà il rene, prima ancora di seno aortico e carotideo, perché abbiamo una vasodilatazione lenta che "imbroglia" i nodi del seno e dell'arco carotideo.

Il sistema del rene invece ha un proprio sistema di controllo che si basa sulla pressione dell'arteriola afferente ed efferente, sulla velocità di filtrazione glomerulare. Questi dati servono a comunicare al sistema se esso funziona bene o se funziona male: se c'è qualcosa che non va si deve intervenire o con una vasocostrizione oppure una ritenzione di acqua e sali. Se ho corso tanto e ho perso tanta acqua e sali, più che farmi aumentare la pressione, è meglio bere. Oppure se non si beve, è meglio risparmiare acqua, cioè filtrane di meno.

Questo è un sistema funzionale di tutto l'apparato cardiovascolare, basato sulla capacità del rene di essere sensore e attivatore di tutta la biochimica necessaria per il compenso.

Questo fa anche capire come i grandi problemi delle malattie renali, siano i problemi cardiaci. Quando si ha un'insufficienza renale, non si ha solo il problema di mancata eliminazione di urea, ammoniaca e sostanze che dovrebbero essere buttate fuori, ma si ha anche un problema di sistema cardiocircolatorio che non funziona.

Questo controllo è basato tutto sul sistema renina-angiotensina: si tratta di un sistema proteolitico a cascata, che parte da un substrato (angiotensinogeno) fabbricato non solo dal rene (ma anche dal muscolo e dal fegato), e che viene idrolizzato da un'aspartasi (renina) che taglia l'angiotensinogeno in un precursore. Questo precursore è poi tagliato da un altro enzima (detto enzima di conversione dell'angiotensinogeno-ACE) che lo trasforma in angiotensina. L'angiotensina è un peptide che ha dei recettori, che mediano gli effetti di questa cascata. Questa cascata ha anche vie alternative, con la generazione non necessariamente di Angiotensina I, ma anche di altre forme, prodotte da altri enzimi e che possono interagire con recettori diversi.

Il chief system resta angiotensinogeno - angiotensina I - angiotensina II.

Che cosa succede quando i recettori dell'angiotensina si attivano per interazione con angiotensina II?

- Si tratta di recettori associati a diversi tipi di proteine G, inducono contrazione delle cellule muscolari lisce dei vasi. Importante è che questo controllo non è solo a livello renale, ma al contrario la vasopressina, i recettori della vasopressina, gli enzimi che convertono angiotensinogeno in angiotensina e angiotensina I in angiotensina II, non sono solo a livello del rene, ma anche nel resto del corpo. Non bisogna quindi stupirsi se avvengono anche alterazioni a livello di altri tessuti, oltre che nel rene.

A livello renale comunque abbiamo alterazioni emodinamiche, rilascio di aldosterone, stimolo proveniente dalla corticale del surrene, che induce il rene a trattenere sali e rimodellamento vascolare (adattamento della struttura del cuore).

Renina-Angiotensina è un sistema che viaggia in stretta correlazione con il sistema delle catecolamine (infatti è da ricordare che il recettore beta 1, oltre che nel cuore è presente anche nell'apparato iuxtaglomerulare del rene, dove stimola la produzione di renina).

Andiamo ora a vedere nel dettaglio i protagonisti di questo sistema:

- ANGIOTENSINOGENO
    - Non è esclusivamente epatico, ma anche dal rene, dal tessuto adiposo, dal muscolo, dal SNC (quello epatico è la fonte maggiore di angiotensinogeno circolante, ma non la sola)
    - Ci sono situazioni che aumentano la sintesi di angiotensinogeno (ad es. infiammazione – infatti molti stati infiammatori si associano ad aumento di pressione), insulina, estrogeni (anticoncezionali, gravidanza – situazioni collegate ad un eccesso di estrogeni in cui è evidente una stimolazione fuori dalla norma del sistema renina-angiotensina), ormoni tiroidei (ipertiroidismo, porta ad aumento della pressione)
    - Il fattore limitante che determina quanta angiotensina verrà prodotta è proprio la quantità di angiotensinogeno
    - C'è un linkage tra ipertensione e il gene dell'angiotensinogeno, in alcuni modelli si crea proprio un eclampsia da eccesso di angiotensinogeno.
    - RENINA
        - E' un aspartil-proteasi, prodotta dall'apparato iuxtaglomerulare
        - Proteasi specifica, taglia i due amminoacidi terminali dell'angiotensinogeno
        - Nasce come pre-pro renina (la catena pre è il segnale necessario per uscire dal reticolo, la pro renina deve subire modifiche necessarie all'attivazione).
        - L'attivazione della pro renina può essere fatto in circolo, mediante taglio proteolitico da una convertasi (catepsina B); oppure può avvenire per mezzo di un meccanismo non proteolitico, grazie al legame con il recettore (non solo nell'apparato iuxtaglomerulare), che quindi avviene dove questo è presente.
        - La pro renina ha una concentrazione plasmatica molto più elevata della renina, con un'emivita molto diversa.
        - L'angiotensina può accumularsi solo dopo che la renina è stata attivata, altrimenti non riesce ad entrare.
        - Ci sono dei farmaci in grado di interferire con questo meccanismo e bloccano la cascata proteolitica agendo già a livello di renina.
        - La renina e la pro renina soprattutto ha effetti in parte dovuti al fatto che alla sua azione consegue la formazione di angiotensina II (quindi vasocostrizione, ritenzione idrica, stimolazione del rilascio di aldosterone) ma anche altre reazioni. Queste altre reazioni sono dipendenti dalla produzione di pro renina locale e sono soprattutto effetti trofici locali che per mezzo di una chinasi si trovano associati in diverse condizioni patologiche (si dice siano quelli che mediano le risposte di danno d'organo). ???
        - PUNTO FONDAMENTALE: quanta risposta ho, dipende da quanto angiotensinogeno ho e da quanta renina si libera. La renina è chiusa dentro le cellule, l'angiotensinogeno invece è circolante. L'angiotensinogeno va

incontro ad un rilascio costitutivo, quindi il substrato c’è sempre, per cui alla fine chi determina il risultato finale è la sua attivazione da parte della renina.
- Chi controlla la secrezione della renina? Il controllo avviene per mezzo di 3 meccanismi, di estrema importanza.
    - VIA DELLA MACULA DENSA: è la via più complessa. La macula densa è quella parte vicina al tubulo distale (epitelio palizzata molto denso) che si trova accanto all’apparato iuxtaglomerulare. L’anatomia qui è importante: l’apparato iuxtaglomerulare è posto attorno all’arteriola afferente, vicino al glomerulo. Sente se l’arteriola è dilatata e “decide” se l’arteriola si deve dilatare o stringere. La macula densa “annusa” la preurina, sente quanto sodio e quanta acqua ci sono nella preurina, cioè è il sensore del filtrato, in stretta regolazione con chi questo filtrato l’ha prodotto. Ha il significato funzionale di “mettere in correlazione la quantità d’acqua che passa per lo scolapiatti e la quantità di acqua che esce dallo scolapiatti.” Dai dati che provengono da questo sistema il rene capta informazioni su tutto l’organismo e ci dirà se la pressione è giusta, se bisogna rilasciare o trattenere acqua, se bisogna sudare di più o di meno.

Quindi la macula densa agisce con l’apparato iuxtaglomerulare che produce renina. Come si collegano?

La cellula della macula densa è una cellula del tubulo, ha sulla sua superficie dei trasportatori (cotrasportatore sodio-cloro-potassio) che butta all’interno della cellula. Il sodio riassorbito dal lume (preurina), viene buttato nell’interstizio (per mezzo della pompa ATPasi sodio/potassio) per andare poi a finire nelle vene e nei capillari.

Questa pompa se c’è tanto sodio funziona molto, se c’è poco sodio funziona poco: se di sodio ce n’è tanto, consuma tanta ATP e produce tanta ADP, convertita in ADENOSINA, che è un importante modulatore di funzioni. L’adenosina ha un recettore collegato a proteina G inibitoria, che segnala e porta al rilascio di renina.

Questa stessa via (cioè questo accumulo di sodio) interviene sulla attività della ciclo ossigenasi, che è uno degli enzimi che serve per la produzione di prostaglandine. L’accumulo di sodio inibisce la cicloossigenasi, riducendo la produzione di prostaglandine che avrebbero la funzione di ridurre l’attività dell’AMP-ciclico e quindi giocare nuovamente sul rilascio di renina.

Angiotensina genera un flusso di calcio, che ha significato inibitorio sul rilascio di renina.

QUINDI:

Aumentato trasporto del sodio--->

Aumentato consumo ATP/produzione ADENOSINA --->

Attivazione dei recettori--->

Inibizione del rilascio di renina

(feedback negativo: ho recuperato tanto sodio, ora non ho bisogno di recuperarne altro per cui la produzione di renina si può interrompere, la pressione è sistemata.)

Se faccio urina con poco sodio, vuol dire che di sodio in corpo ne ho poco, quindi stimolo la produzione di prostaglandine che sull'apparato iuxtaglomerulare stimola la produzione di renina.

In funzione di quanto sodio ho nel lume, si stimola o meno la produzione di renina: la inibisco con l'adenosina e la stimolo con le prostaglandine.

Non bisogna quindi stupirsi se uno tra gli effetti collaterali di tutti quei farmaci (aspirina, voltaren..) che inibiscono la produzione di prostaglandine, sia la ritenzione idrica.

Quando la mattina dopo il raffreddore ci troviamo con la faccia tutta gonfia, ci è passata la febbre perché abbiamo preso l'aspirina, ma abbiamo fatto ritenzione idrica. Se invece che andare a letto restiamo in piedi tutta la notte, la mattina avremmo le caviglie gonfie. La ritenzione idrica è un effetto collaterale tipico dei farmaci che bloccano la sintesi delle prostaglandine. Se faccio una dieta iposodica avrò una regolazione dell'espressione della COX, con inibizione della secrezione di renina.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 4/3/2013 (1)

Farmacologia 04/03/2013

Prof Fumagalli

Sbobinatore: Biagio Anselmi

Revisore: Nicola Spadoni

Il primo minuto è disturbato.

Il rene è alla base del controllo pressorio. (slide 9)

Il controllo della secrezione di renina è alla base della cascata enzimatica che porta alla formazione del mediatore finale che è l’angiotensina II. Il controllo della secrezione avviene attraverso 3 sistemi:

-La via della macula densa

-Via del barocettore intrarenale

-Via del recettore b adrenergico

Via della macula densa (slide 10-11)

È la più rilevante. La macula densa è quel particolare tratto del tubulo contorto ascendente che è fatto da un epitelio a palizzata (da cui il termine densa) e che è geometricamente connesso con il glomerulo. Dal glomerulo parte tutto il nefrone (tubulo prossimale, tubulo contorto discendente, ansa di Henle, tubulo contorto ascendente, tubulo distale) e torna dove è nato ovvero verso il glomerulo; a livello del glomerulo trova contatto con l’apparato mesangiale del glomerulare(*secondo me voleva dire il mesangio extraglomerulare Ndr*), dell’apparato iuxtaglomerulare. Questo è costituito da cellule che hanno sia funzione secretoria sia funzione di controllo sullo stato di funzionamento dell’arteriola afferente. Questo complesso sente da un lato lo stato di composizione (quindi il contenuto di sali) del lume. Dall’altro lato sente quanto il glomerulo è perfuso e quindi quanto è in grado di svolgere la sua funzione di filtrazione.

La secrezione di renina risponde a due momenti di disfunzione. La renina ha la funzione di attivare una cascata che ha il compito di mettere in funzione il rene nel caso egli non lo fosse. Sente che è poco perfuso o che ci sono pochi sali all’interno del lume e quindi la filtrazione non funziona tanto bene e sente che c’è poca pressione di filtrazione. Quindi c’è un sistema che connette le cellule della macula densa a quelle dell’apparato iuxtaglomerulare che ovviamente si basa sul rilascio di mediatori. I due più rilevanti sono l’adenosina e le prostaglandine, le quali nelle cellule della macula densa sono prodotte in quantità maggiore o minore in funzione del sensore sodio. Come sente il sensore sale in queste cellule? Sulla base dell’attività di trasporto. Vedremo nel caso dei diuretici che le cellule renali hanno sul versante luminale dei trasportatori per riprendere i sali che erano stati secreti attraverso il glomerulo. Questi trasportatori presenti nel tubulo distale rappresentati soprattutto dal trasportatore sodio-potassio/2 clori li riportano dentro, a sua volta la cellula in posizione basolaterale (*credo lato basale della membrana Ndr*) presenta la pompa sodio/potassio ATPasi e questa è quella che crea lo squilibrio sodio- potassio. Quindi il sodio entrato attraverso questo trasportatore viene ributtato fuori e il potassio viene ripreso; questo consuma ATP, lo converte in ADP che è il substrato per una serie di enzimi che lo trasformano in un neurotrasmettitore o meglio trasmettitore: l’adenosina. Questa agisce su specifici recettori purinergici che sono accoppiati con la produzione di cAMP e quando questi recettori sono attivati vi è un segnale di inibizione della produzione di renina. Dall’altro lato abbiamo invece che l’ immissione di sodio, potassio e cloro ha un significato inibitorio su COX2, enzima che partendo dall’acido arachidonico lo trasforma in prostaglandina e questo invece ha un significato attivatorio

su cAMP e quindi sul rilascio di renina. Quindi abbiamo questi due sistemi che lavorano, alcuni più altri meno, modulati al loro interno da NO anche lui oggetto della modulazione (*non si capisce Ndr*) e quindi della prossima lezione. Quindi l'aumentato trasporto di sodio e cloro è sentito come eccesso di sodio e cloro e quindi è calata la produzione di renina. Quando invece è ridotto questo trasporto viene stimolata la produzione di prostaglandine e quindi è sentito che c'è poco trasporto e si produce la renina. Quindi attraverso due vie diverse si dice alla cellula iuxtaglomerulare di secernere o meno renina. Come potete vedere la secrezione di renina a sua volta è controllata dal suo prodotto finale cioè l'angiotensina stessa quindi un feedback di tipo inibitorio. Dei tre atomi trasportati quello più rilevante è il cloro. Questo per un banale motivo: la capacità di trasportare massima (Vmax/Km) è dell'ordine della concentrazione del cloro; quindi se la concentrazione del cloro cambia il trasportatore lo sente bene. Sodio e potassio, essendo in concentrazione molto maggiori rispetto a quello che è il valore soglia di funzionamento del canale non hanno possibilità tramite le variazioni di concentrazione di farsi sentire (sono comunque sopramassimali).

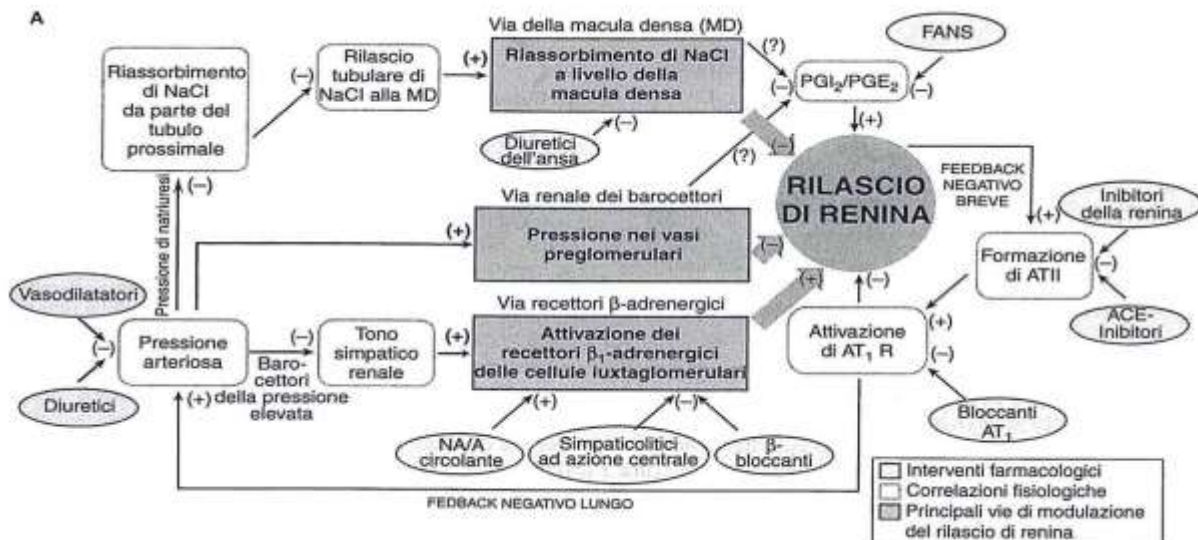
Questa è la via della macula densa, poi c'è un aumento della pressione sentito dai barocettori renali.

Via del barocettore renale (slide 12)

L'aumento della pressione e della perfusione renale inibiscono il rilascio di renina, viceversa una ridotta filtrazione renale e ridotta perfusione renale inducono il rilascio di renina . Quindi una stenosi di un arteria renale farà capire quale sarà l'effetto: insufficienza renale, ma prima di questo c'è l'ipertensione. Il rene è uno di quegli organi come il cervello, la midollare del surrene e in parte il cuore che deve sempre essere irrorato, quindi indipendentemente dal valore pressorio generale bisogna avere un costante apporto di sangue, se questo non c'è il rene parte con tutta una serie meccanismi di regolazione pressoria per cui una stenosi renale significa una glomerulonefrite che altera la funzione del filtrato e si trasforma immediatamente in una patologia cardiovascolare: c'è un aumento di pressione per mantenere il filtrato renale.

Via del recettore b1 adrenergico (slide 12)

La stimolazione di questo recettore, associato all' aumento di cAMP nelle cellule iuxtaglomerulari , fa secernere renina quindi uno stress continuo del recettore come ipertiroidismo ecc. comporta un aumento della secrezione renina e quindi un suo aumento di attività plasmatica perché il livello di renina può essere misurato nel sangue con diversi metodi. Normalmente una delle maggiori distinzioni sui pazienti ipertesi che si fa è: dividere quelli con renina alta e quelli con renina bassa. Perché se in un paziente la renina non è alterata il trattamento farmacologico è ugualmente efficace ma ha delle scelte differenti rispetto a quando si ha un aumento di renina.

Il quadro completo di rilascio di renina con un iter breve: renina produce angiotensina e questa inibisce il rilascio di renina.

Queste sono chiamate le vie lunghe o vie complesse attraverso il recettore b adrenergico e via del barocettore renale e via della macula densa.

Come potete vedere tutti questi se togliete questi quadrati diventa più semplice; questi simboli stanno ad indicare il fatto che c'è la possibilità di intervento farmacologico. Sul controllo del rilascio di renina e sul controllo della pressione ci sono diverse interferenze farmacologiche alcune sono a scopo terapeutico altre hanno effetti collaterali dei farmaci antiinfiammatori non steroidei come gonfiore in faccia e alle caviglie e ritenzione idrica e nei pazienti con scompenso cardiaco ha un effetto molto negativo sulla salute.

Quindi i feedback a raggio lungo sono: attivazione dei barocettori e riduzione simpatico renale, alterazione delle vie di assorbimento, distensione vasi preglomerulari. (slide 14)

Come possiamo regolare farmacologicamente il rilascio di renina (slide 15)

Possiamo stimolarlo ad esempio con i diuretici dell'ansa, che inibiscono il trasportatore Na-K/2Cl quindi siccome viene inibito i diuretici di questo tipo stimolano il rilascio di renina. I vasodilatatori per effetto di riduzione della pressione di filtrazione glomerulare e sistemica sono stimolatori del rilascio di renina.

Gli ACE inibitori (ACEi), gli antirecettori dell'angiotensina1(anti-AT1) e gli antirenina bloccano i meccanismi del rilascio di renina hanno un'interferenza positiva sul rilascio di renina (*sono stimolatori del rilascio di renina Ndr)*

Chi è che inibisce: i Fans, che inibiscono la sintesi di prostaglandine, gli agonisti alfa2 per la loro attività centrale(alfa-metil-dopa e la cloridina che abbiamo già visto sono molto utilizzati per il controllo della pressione). (*i Fans sono degli inibitori del rilascio di renina perché agiscono su COX che catalizza la conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine Ndr*)

Il primo dei farmaci che è stato scoperto per il controllo della pressione: i cosiddetti farmaci **ACE inibitori** (slide 16-17).

Questa attività enzimatica di conversione dell'angiotensina è a carico di una chinasi, il dipeptidil carbossi-peptidasi che taglia due peptidi all'angiotensina I trasformandola in angiotensina II. Il precursore è l'angiotensinogeno prodotto dal fegato presente in quantità industriali nel sangue ed è il target della renina che inizia la cascata. La renina taglia il pezzetto di angiotensinogeno che diventa angiotensina I che viene a sua volta convertita in angiotensina II da un ulteriore enzima. È una peptidasi non specifica quindi il substrato non è solo l'angiotensina I ma anche altri peptidi tra cui la bradichinina o l'angiotensina I stessa. Il suo significato nella cascata della pressione lo dice il fatto che ci sono pazienti che hanno una bassa concentrazione plasmatica di enzima che hanno quindi fatto saltare per aria il sistema della produzione di angiotensina e nei quali si associano ischemie miocardiche, ipertrofia, iperglicemia cioè tutta una serie situazioni non positive per il sistema cardiovascolare.

Mutazioni puntiformi nei recettori dell'angiotensina, più delezione sono associate ad altro rischio di malattia coronarica. Difetti genetici si riflettono non tanto e non solo sul sistema cardiovascolare pressorio infatti si ha aumentato rischio di glicemia, diabete, rischio malattia coronarica ecc. Significa che evidentemente questo sistema non è soltanto atto a controllare la pressione ma controlla anche l'ipertrofismo del cuore lo stato di funzionamento del pancreas. Questo enzima di conversione dell'angiotensina taglia la I a formare l'angiotensina(I-IX) e l'AT II.

Accanto all'ACE c'è anche un'altra via che lega ACE 2 che è in grado di tagliare gli stessi substrati di ACE 1 e di produrre qualcos'altro. I prodotti di questo enzima in un certo modo ricopiano un po' l'attività dell'angiotensina II ,cioè la I-IX e l'angiotensina II di tipo I-VII, agiscono su recettori diversi rispetto a quelli per l'angiotensina II ma agiscono su dei recettori cioè sono dei trasmettitori che hanno un'azione (si dice che è possibile che alcuni dei problemi legati al danno d'organo dell'ipertensione siano dovuti all'attivazione di questi recettori).

Ultimo protagonista sono i recettori dell'angiotensina II (slide 18) che sono di tipo AT1 e AT2. Sull'AT1 si conosce parecchio sull'AT2 si sa poco. Il recettore AT1 non solo si associa a tutta una serie di trasduttori classici che operano tramite un secondo messaggero ma regola anche cascate enzimatiche come mapk e jak/stat che hanno un significato di regolazione nella trascrizione genica per la proliferazione. Quindi l'attività di AT1 comporta aumento o diminuzione della ione Ca^{2+}, ma anche modulazione della trascrizione genica; un eccesso di produzione di angiotensina, infatti, si associa classicamente a ipertrofia cardiaca. Questo non è solamente dovuto alla stimolazione meccanica del cuore perché se fate venire un ipertensione ad un animale che non ha i recettori AT1 il cuore si dilata, ma non s'ingrossa cioè diventa più largo ma le pareti diventano più sottili. Perché le pareti del cuore sovraccariche di lavoro sono dilatate ma spesse, si vede che le cellule del ventricolo hanno proliferato o sono diventate più grosse questo richiede la presenza di recettori AT1. Non pensate all'ipertrofia del cuore come una banale risposta meccanica. Il cuore è stimolato dal fatto meccanico ma richiede tutta una segnalazione per tradurre il segnale meccanico in ipertrofia e i recettori AT1 sono fondamentali.

Un altro concetto che bisogna espandere è quello del sistema renina/angiotensina non come sistema renale ma come sistema ubiquitario. Tutti i tessuti, sistema nervoso in primis, sono in grado di produrre l'angiotensina, la renina e l'ACE, quindi ipofisi, cuore, i vasi al di là del rene e delle ghiandole surrenali e anche diversi altri tessuti sono in grado di produrre gli stessi protagonisti che stiamo vedendo a proposito di rene e funzionamento generale della pressione; il che significa

semplicemente che il sistema renina angiotensina- ACE- e via dicendo ha un significato sistemico e anche al di là del generale meccanismo di controllo della pressione ha un significato di controllo locale (slide 19-20). Alcune parti del SNC hanno bisogno di un sistema locale di controllo del sistema renina/angiotensina per regolare non solo il loro flusso ma anche il loro trofismo, questo succede soprattutto a livello dell'ipofisi ma anche del cuore stesso (il concetto è che non sente l'angiotensina periferica ma quella prodotta in loco insieme all'aumento di renina che si è prodotta in risposta al sovraccarico meccanico).

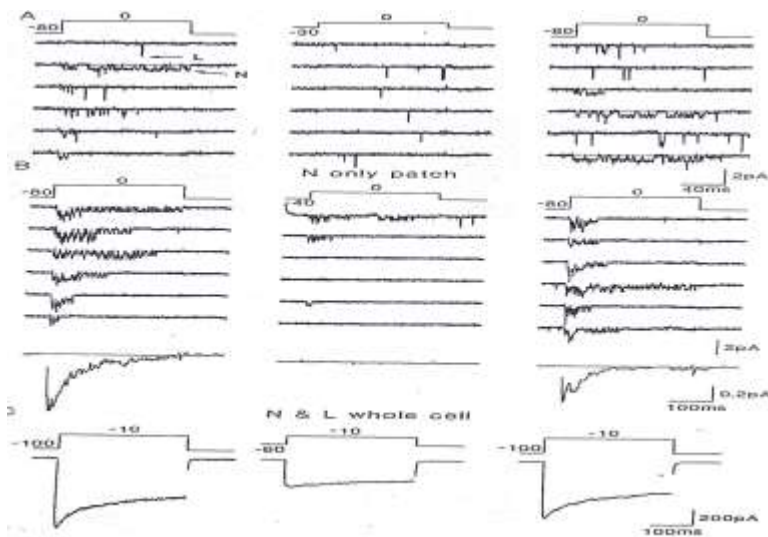
Questi sistemi hanno la caratteristica che l'attivazione della renina parte come un pro-peptide inattivo e viene idrolizzato da una peptidasi qualunque perché non è molto sofisticato il sistema. A livello locale sono presenti recettori per la renina. La renina prende l'angiotensinogeno, prima però la carbossipeptidasi (*catepsina D)* si deve prendere questo pezzetto che impedisce all'angiotensinogeno di entrare oppure c'è un'attivazione mediata dal recettore che è una molecola che prende la renina e la storce in modo da aprire la tasca dove deve andare a finire l'angiotensinogeno. Il recettore oltre a legare la renina fa anche una sua trasduzione del segnale. Allora il sistema locale richiede il funzionamento del recettore e l'attivazione del recettore non solo attiva la renina e quindi la cascata con formazione di angiotensina locale e angiotensinogeno ma attiva anche una serie delle componenti delle mapk e ls liberazione di alcuni mediatori fondamentali per modulazione delle risposte locali, nel caso del cuore, all'impulso meccanico. Questi effetti non sono inibiti dai farmaci ACE inibitori o dai bloccanti dei recettori dell'angiotensina , questi effetti dei recettori della renina contribuiscono alla fibrosi ,necrosi e al danno d'organo. Quindi quando noi facciamo inibizione dell' angiotensina sistemica, dell'ACE sistemico di riflesso abbiamo un'aumento della renina che attiva i recettori che danno comunque una risposta non legata al sistema che è quella di aumentare la sintesi di alcuni tipi di collagene nel rene nefrosi e nel cuore danno d'organo. Tutto questo dipende dalla produzione di prorenina (generalmente più abbondante della renina) che aumenta notevolmente in alcune patologie come il diabete che infatti sono molto associati a patologie che sono indipendenti dal problema ipertensivo, anzi magari sono causa di problema ipertensivo, tipo la nefropatia diabetica, le retinopatia diabetica. Quest'ultima è dovuta a ipertensione nei vasi, la nefropatia, la neurite periferica invece non c'entra niente con l'ipertensione che può associarsi.

Questo è il sistema che abbiamo visto induce risposta pressoria rapida, risposta pressoria lenta, ipertrofia e rimodellamento cardiaco. (slide 22)

La risposta pressoria rapida (slide 23) significa che se io faccio un infusione di angiotensina nel sangue ottengo una risposta forte, rapida e breve seguita da riflessi compensatori vagali che mi portano giù la pressione arteriosa e aumentano la filtrazione glomerulare. Nel rene c'è una vasocostrizione importante che serve a tirar su la pressione renale con resistenze periferiche aumentate a livello renale poi l'altro territorio importante è quello splancnico; cervello, muscoli e polmoni sono poco interessati da questa azione sistemica dell'angiotensina II. Gli effetti sul sistema nervoso centrale sono mediati dal sistema locale dell'angiotensina, possono tranquillizzare le risposte barocettoriali quindi si traducono in sede nel rilascio di vasopressina e nel rilascio di catecolamine da parte del surrene.

C'è invece la risposta pressoria lenta, (slide 24) che ci interessa di più, in cui invece di dare nanomoli di angiotensina II ne do pure nanomoli ma non al minuto ma nell'arco di una giornata, sono dosi nel tempo che non hanno il significato di aumentare la pressione in modo acuto ma lo

fanno in modo cronico. Per cui la pressione aumenta nel giro di pochi giorni e la risposta pressoria lenta è fondamentalmente legata alla ridotta secrezione di sodio e acqua ma all'aumentata escrezione di potassio. Esiste una curva fra natriuresi e pressione arteriosa. Ci sono effetti sul riassorbimento del sodio nel tubulo prossimale, l'angiotensina riduce il flusso renale dà una vasocostrizione glomerulare da aumentato tono simpatico, interazione AT1 con recettori dell'adenosina , c'è un effetto sul filtrato glomerulare legato alla postazione dell'arteriola afferente. (viene fatto osservare che non abbiamo fatto la fisiologia del rene)

Riesaminiamo la risposta pressoria lenta. Quello che dovete capire è che non crea nulla di nuovo ma modula una funzione preesistente quindi se io butto un farmaco dentro al sistema e scasso una macchinetta di questo sistema se mi ricordo bene le conseguenze riesco a capire dove il farmaco mi porta sia in termini utili sia in termini dannosi. Vi faccio presente che esiste una curva pressione/natriuresi che mette in relazione la P arteriosa con il volume di sodio eliminato quotidianamente.

 Dice fondamentalmente che se io ho la pressione bassa elimino poco sodio, se ho la pressione alta elimino tanto sodio. Infatti quando si prova ansia, dopo la fine di questa, si deve andare in bagno (l'aumento della pressione si traduce in natriuresi). La renina è un importante regolatore di questo meccanismo, se ne ho poca sposta la curva verso sinistra, se ne ho tanta verso destra. In termini di relazione che esiste fra la secrezione di sodio, la pressione e l'assunzione di sali che rapporto esiste? C'è ovviamente una relazione fra la quantità di sale che ingerisco e la quantità che espello e questo viaggia attraverso la pressione. Se assumo basse quantità di sodio in condizioni normali ho una pressione discreta e una velocità di eliminazione di sodio normale. Se aumento la renina aumento la pressione senza aumentare la secrezione di sodio e questo succede sempre sia che ne prendo poco, sia che ne prendo normale o tanto. Ovviamente se ne prendo tanto ho una pressione più alta, se a questa associo una condizione che fa aumentare la renina ho una pressione ancora più alta. Quindi se io stimolo il recettore b adrenergico per la produzione di renina (senza rendermene conto) o ho un problema di tiroide che mi fa aumentare la secrezione di catecolamine quello che mi succede è che dato il mio normale set di assunzione di sodio a cui si associa un certo livello di natriuresi la pressione è largamente aumentata. Concetto banale: più sodio mangio più alta deve essere la secrezione per compensare questo eccesso di mangiata e allo stesso tempo più alta mi diventa la pressione. Quindi primo obbiettivo della terapia per abbassare la pressione è ridurre il contenuto di

sodio perché se io riduco il contenuto di sodio sposto la mia pressione sempre più indietro sulla curva. Restrizione dietetica del sodio riduce la pressione che si esercita. Se in questa situazione di basse quantità di sodio riesco a produrre una condizione che mi abbassa la renina vedete che salto di pressione riesco a fare, quindi se io ho la doppia situazione di restrizione di sodio/ restrizione di renina (con i beta bloccanti ad esempio) ho un calo di pressione. Questa curva vi dice che i beta bloccanti sono come il prezzemolo cioè vanno usati sempre, riducono la produzione di renina ma la loro efficacia è potenziata dalla riduzione di assunzione di sale.

Gli effetti della stimolazione del sistema renina-angiotensina fondamentalmente li potete riconoscere su tre elementi: (slide 25-26)

-alterate resistenze periferiche

-alterata funzione renale

-alterata struttura del cuore.

Alterate resistenze periferiche: sono dovute sia alla stimolazione diretta da parte dell'angiotensina sui recettori AT1 che sono accoppiati ad aumento di Ca^{2+}, quindi ho una contrazione della muscolatura liscia dei vasi , evento che avviene localmente ma anche a livello sistemico. L'angiotensina e il sistema locale sono anche presenti nella lista degli organi che hanno il sistema intrinseco locale e anche la midollare del surrene e quindi aumento del rilascio di noradrenalina cioè una stimolazione centrale per il rilascio di catecolamine dal surrene. Questi diciamo sono gli effetti vascolari, questo è uno schema semplificato. Angiotensina II significa aumento delle resistenze periferiche, fondamentalmente vasocostrizione anche connesso ad un aumento dell'attività sinaptica (*simpatica Ndr*) (da tenere bene a mente).

Alterata funzione renale: da un lato l'angiotensina aumenta il riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale. Ce n'è poco? Segnale per la produzione di renina perché così il ritorno possa esserci. Questo è un effetto locale che si gioca con l'emodinamica: con la vasocostrizione renale stringendo l'arteriola efferente e dilatando l'afferente, in realtà le due cose non sono coordinate per cui gli effetti alla fine si traducono in una riduzione della filtrazione glomerulare ovvero in una ritenzione idrica. Il sistema fa aumentare la pressione aumentando anche il volume d'acqua, meccanismo che viene attuato anche attraverso il rilascio di aldosterone, mineralcorticoide che modifica l'espressione di canali del sodio e del potassio nel rene e fa trattenere acqua. Gli effetti renali sono fondamentalmente di ritenzione di acqua e sali.

-

Alterata struttura del cuore: Il cuore è banale come risponde. Se si trova ad avere gli organi rilevanti (rene e cervello) poco perfusi per effetto dell'angiotensina è stimolato (dal recettore b adrenergico del sistema ortosimpatico, da fattori locali, dall'angiotensina stessa) a produrre più lavoro. Questo effetto si traduce in ipertrofia. Più lavoro si traduce in più segnali locali che mandano segnali alle cellule per proliferare o per aumentare la quantità di actina e miosina che hanno nel loro citoplasma. Quindi c'è una regolazione genica! Questo è importante perché noi a

volte possiamo intervenire sui segnali. Il cuore sente gli impulsi meccanici (non è solo lui a sentirli, li sente anche dal cervello e altri organi) che porta a liberazione di fattori locali come l'angiotensina II stessa che regola il trofismo cardiaco e fanno ingrossare il cuore. Si dilata perché deve tenere su questo lavoro: la legge di Starling mette in relazione la forza di contrazione con la lunghezza della fibra (che si distende col precarico). Nell'animale senza recettore per AT1 il cuore stimolato meccanicamente si dilata diventando sottile, mentre il cuore dell'atleta è dilatato ma grosso quindi l'angiotensina II ha importantissimi effetti non emodinamici che si traducono in aumentata sintesi proteica, aumentato numero cellulare e aumentata espressione di geni che servono per il trofismo muscolare. Il risultato dell'eccesso di stimolazione dell'angiotensina sarà una risposta pressoria ad insorgenza lenta legata alla necessità del rene di continuare a mantenere il suo funzionamento ed un'ipertrofia cardiaca.

FARMACI (slide 29)

Allora la cascata è: l'angiotensina, l'angiotensinogeno, l'attivazione della renina, l'angiotensina, ACE, angiotensina II (I-VII) oppure altre forme di angiotensina. Abbiamo diversi livelli in cui noi possiamo interferire:

1)ACEi : gli inibitori dell'enzima di conversione principale dell'ACE di tipo I (captopril e tutti analoghi che hanno il termine 'pril');

2)Inibitori della renina: Aliskiren;

3)Oppure si può agire direttamente sul mediatore finale, e quindi non sulla cascata, con degli antagonisti AT1 di tipo competitivo: prendono il nome di sartani (perché sartan è stato il primo dei farmaci utilizzato in via sperimentale).

ACE INIBITORI (slide 30-31-32-33-34)

CAPTOPRIL è studiato ed è tenuto in monitoraggio. È inibitore dell'enzima di conversione e quindi inibisce la conversione dell'angiotensina I in II. Questo gruppo di farmaci sono altamente specifici ma l'enzima non è specifico quindi oltre ad inibire la conversione inibiscono il metabolismo della bradichinina e di alcuni fattori come le prostaglandine che possono contribuire agli effetti della classe di farmaci.

Essendoci un blocco del passaggio da angiotensina I verso la II, l'angiotensina I diventa substrato per l'ACE2 e quindi aumenta la formazione dell'angiotensina I-VII che agisce su un recettore diverso dall'AT1. Siccome non c'è angiotensina (feedback rapido) aumenta la liberazione di renina. Gli effetti sul sistema cardiovascolare sono semplici, però hanno alcune regole: la rapidità e l'entità della comparsa degli effetti dipendono dalla sodio-deplezione preesistente. Se sono sodio-depleto e di colpo ho inibito l'angiotensina e quindi ho fatto cascare il sistema (è come se avessi inibito il rilascio di renina anche se in realtà non è inibito->fondamentalmente la funzione del Ras è calata) la pressione di colpo cala. Se mangio salato la pressione cala poco. La risposta all'inibizione del

sistema Ras è funzione della sodio-deplezione. Beta bloccanti per lo stesso motivo vanno in parallelo, agiscono anche su un meccanismo diverso che riguarda direttamente la funzionalità cardiaca quindi gli effetti degli ACE inibitori sono rinforzati dai beta bloccanti. Il beta bloccante inibisce il rilascio di renina e quindi la produzione di angiotensina I. Quindi abbiamo riduzione sia del prodotto che del substrato e i due effetti sono così potenziati.

Gli ACE inibitori, dal punto di vista clinico, sono abbastanza simili ma con differenze relative alla potenza dove si legano all'enzima e alla farmacocinetica e al fatto se sono o no profarmaci. Profarmaco vuol dire che ha bisogno di essere metabolizzato per essere attivato. Si dice che bisogna stare molto attenti sulla prima somministrazione perché l'efficacia della prima dose varia da individuo ad individuo e la miglior correlazione che si riesce a fare è la presenza o meno di renina alta. Se c'è renina alta sicuramente c'è anche angiotensina I e II alta, se io butto un inibitore della conversione da I a II in questo sistema già alto ho degli effetti immediati: vado a lavorare direttamente sulla regolazione pressoria rapida. Se invece è basso, tendenzialmente significa che il sistema non è molto attivo, o non mi aspetto nessun effetto o me ne aspetto uno che compare molto lentamente ed è in effetti la situazione che ci si deve aspettare in pazienti trattati con ACE inibitori. Gli effetti si rendono manifesti e stabili dalle due settimane in poi.

Sono proprio eliminati a livello renale, il che provoca una qualche difficoltà di adattamento della dose nei pazienti con patologia renale che sono anche quelli che in genere sono ipertesi. L'attività della renina plasmatica è un'attività misurabile e sono utilizzati in insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione e infarto.

Nessuno di noi è mai entrato dentro il cuore, bene che vada abbiamo un'ecografia poi nessuno di noi è dentro nel sangue a dire c'è questa pressione in questo punto, nessuno sa quanto l'ATP sta funzionando o meno nella cellula cardiaca. Quindi noi stiamo vivendo in un mondo di logica fantasia: la diagnosi è una raccolta di dati correlata a quello che è successo ad altri pazienti. Ma non siete dentro al paziente per cui come fate ad essere certi che la patologia sia veramente quella? Avete uno strumento: la terapia per verificare la diagnosi. Se un farmaco non cura i sintomi vuol dire che avete sbagliato la diagnosi (cita l'esempio di un paziente con ipertrofia cardiaca trattato con diuretici ecc che non rispondeva alla cura perché si scoprì poi essere affetto da pericardite iperproduttrice di siero). Dovete sapere che sintomi va a toccare la terapia e quanto va a toccarli. Se voi date un farmaco ad un paziente a cui volete abbassare la pressione di 30mm Hg e il farmaco la fa abbassare di 5 è inutile continuare con quel farmaco.

ACE inibitori bisogna guardare che cosa fanno e in che quantità nelle diverse condizioni. Nell'ipertensione c'è una riduzione delle resistenze periferiche che si traduce in una riduzione della pressione media diastolica e sistolica. Di quanto? Nell'ordine dei 10-15 mm Hg, difficile aspettarsi di più, molto dipende dallo stato di sodio-deplezione e dal tempo. Generalmente gli effetti sono immediati se la renina è alta e tardivi se è normale. Da notare che non è sempre detto che la risposta ad ACE inibitori debba sempre essere tardiva in pazienti con renina bassa o normale. Per questo viene raccomandato di cominciare con bassi dosaggi e raggiungere il dosaggio pieno nel giro di qualche giorno. Sposta a sinistra la curva pressione/natriuresi quindi riduce la pressione senza modificare più di tanto il rilascio di sali. Vi è una caduta delle resistenze periferiche non renali che si traduce in riduzione della pressione sistolica. A livello renale è più complicato e questo ci dà un problema perché le resistenze periferiche renali entro certi limiti sono necessarie per il funzionamento corretto del rene e quindi la somministrazione di questa classe di farmaci che ha una spiccata attività sul sistema vascolare-renale deve essere fatta con estrema cautela in quei pazienti che hanno già di per se un problema renale. Pazienti con un solo rene o che hanno stenosi dell'arteria renale non andrebbero trattati con questa classe di farmaci. A livello cerebrale ci aspettiamo vasodilatazione come a livello coronarico, non sono compromessi i riflessi barocettoriali

cardiovascolari ma, vantaggio rispetto ad un farmaco alfa bloccante o calcio antagonista che produce una vasodilatazione se dato in dosi alte, non abbiamo riflessi barorecettoriali quindi non c'è variazione della frequenza e concentrazione di catecolamine. La secrezione di aldosterone che è strettamente dipendente dalla produzione di angiotensina II è ovviamente inibita ma non compromessa, non si ha perdita o accumulo di potassio nonostante ci sia aumento della perdita di sodio. Normalizzano la pressione nel 50% dei pazienti con ipertensione lieve o moderata (che ha una minima tra 80/90 e massima generalmente non superiore ai 150). Quindi avrete dei pazienti in cui la pressione diminuisce subito, altri in cui diminuisce dopo 15 giorni o non diminuisce per niente. L'attività degli ACE inibitori è potenziata dai diuretici, particolarmente i tiazidici, infatti gli ACE inibitori sono venduti in associazione con questi.

L'insufficienza cardiaca congestizia (slide 35) è quella situazione d'insufficienza di funzionalità cardiaca che è caratterizzata dalla messa in atto di tutti quegli effetti che l'organismo cerca di stabilire per far lavorare il cuore. Quindi c'è un aumento del ritorno venoso e il cuore che si dilata per la legge di Starling per aumentare la gittata. L'aumento del ritorno venoso si attua facendo ritenzione idrica in modo da avere più acqua che spinge dilatando il cuore: si ha così compromissione della funzione renale associata a compromissione della funzionalità cardiaca. Miglioro la funzionalità cardiaca, miglioro quella renale e viceversa. Generalmente perché si sfianca il cuore? Perché è messo in carico di lavoro eccessivo. Perché è messo in carico di lavoro eccessivo? Per esempio perché c'è un vizio valvolare (artrite reumatica) che porta ad insufficienza cardiaca e quindi renale a lungo termine. Per cui si poteva diagnosticare insufficienza cardiaca dalle gambe gonfie, pancia gonfia, ascite ecc. Qual'era il rimedio dei medici di un tempo? Le sanguisughe. Si può notare che sono una serie di sistemi che si danneggiano l'uno con l'altro.

Qual è il vantaggio di dare ACE inibitori? Gli effetti benefici in pazienti che hanno una disfunzione sistolica sinistra con o senza sintomi di scompenso. Pazienti con insufficienza cardiaca classica per insufficienza ventricolare sinistra non da patologia renale. In questi pazienti in cui ancora la sintomatologia non è conclamata i vantaggi sono ritardo della comparsa dello scompenso, prevenzione dell'infarto, riduzione della morte improvvisa, dei ricoveri e miglioramento della qualità della vita.

Come si generano questi effetti che sono il goal terapeutico finale? Sono riduzione del postcarico e dello stress diastolico parietale, aumento della gittata indice cardiaco e lavoro sistolico che sono conseguenza della riduzione del postcarico, riduzione della pressione delle resistenze periferiche quindi minor lavoro cardiaco. C'è un aumento della pressione differenziale che è anche un indice della distensibilità delle arterie, si riduce la frequenza cardiaca, si riduce la pressione arteriosa e aumenta il flusso renale.

C'è o no un aumento della diuresi? Questo è difficile da verificare anche perché in queste condizioni si associano diuretici in modo pesante, questo quando c'è dipende dal miglioramento emodinamico, dalla ridotta produzione di aldosterone e dalla riduzione degli effetti dell'angiotensina sul rene (effetti idroritentivi).

Riduzione del precarico significa cuore che si sgonfia con minor lavoro, lo stesso principio del beta bloccante. In tre mesi c'è una riduzione dello spessore del ventricolo di sinistra. Migliora la risposta all'esercizio fisico si riduce il tono simpatico e si riduce la dilatazione ventricolare (effetti antirimodellamento e quindi si riduce l'ipertrofia cardiaca). Perché è utile che si riduca l'ipertrofia?

Perché se il cuore è meno grosso c'è meno tessuto da irrorare e quindi la quantità di sangue che arriva lo nutre meglio.

Nell’infarto acuto (slide 36) e in altre situazioni di rischio i benefici (siamo soprattutto nei pazienti ipertesi e diabetici) non sono molto chiari, in linea di massima tutti concordano nel dire che c’è una riduzione da morte cardiovascolare e infarto in pazienti con patologia coronarica. Nel diabete di tipo I il captopril rallenta la comparsa della nefropatia diabetica e della retinopatia che sono fra le cause di morte più importanti; o sulla sclerodermia.

Vantaggio rispetto ad altri farmaci (slide 37): i simpaticolitici, fra cui i beta bloccanti non hanno effetti sul sistema simpatico, non c’è il problema dei fenomeni di compenso che caratterizzavano i beta bloccanti e in parte anche i calcio antagonisti. Non alterano più di tanto la produzione renale. Questi sono il lisinopril e captopril, come vedete hanno differenza di farmacocinetica con il lisinopril che è il più utilizzato al momento ed ha emivita anche molto lunga che consente l’assunzione di una compressa al giorno con una compliance da parte dei pazienti molto alta.

Le reazioni avverse: (slide 38) sono pochissime, perché è una malattia che comincia verso i 50 anni e che continua fino alla morte (non essendo necessariamente lei la causa della morte) per cui i farmaci devono avere effetti collaterali molto ridotti. Gli ACE inibitori non hanno effetti collaterali importanti tranne uno che è molto fastidioso: la tosse. Compare nel 20% dei pazienti, non si sa bene a cosa è dovuto. Adesso sta venendo fuori che c’è un accumulo di sostanza P.

Le soluzioni del problema, cardioterapia: o con gli antagonisti competitivi del recettori (i sartani) oppure con altri farmaci. L’altra reazione avversa importante è la caduta improvvisa della pressione alla prima somministrazione tipica dei pazienti con attività della renina elevata plasmatica. Non possono essere somministrati in pazienti con insufficienza renale, con stenosi dell’arteria renale. L’altro problema grave è l’edema angioneurotico, non si sa bene cosa sia fatto stà che lingua, laringe e glottide vanno in edema acuto nel giro di pochi minuti e naturalmente il paziente muore soffocato. L’iperpotassemia dovuta all’inibizione dell’aldosterone è rara, l’altro fatto importante è la fetotossicità che impedisce l’uso di questa classe di farmaci e della successiva in donne gravide (hanno problemi idrici di ritenzione). Gli antagonisti del recettore dell’angiotensina II (slide 39) sono molto più selettivi sul recettore I che sul II, hanno un’elevata affinità, così alta che la dissociazione è molto lenta per cui l’efficacia non correla con la farmacocinetica, sono eliminati velocemente ma si dissociano molto lentamente e quindi sono considerati degli irreversibili. Gli effetti dell’angiotensina bloccata dai sartani (slide 40) sono quelli diretti mediati dal recettore AT1 quindi contrazione della muscolatura vasale, quindi resistenze periferiche, vengono bloccate le risposte rapide e anche quelle di adeguamento renale lente, sete, rilascio di vasopressina, secrezione di aldosterone, rilascio di catecolamine, aumento del tono sinaptico, alterazione delle funzioni renali e ipertrofia e iperplasia cellulari.

Sono quindi fondamentalmente la stessa cosa degli ACE inibitori. Non fa molta differenza (slide 41) sono più efficaci nel ridurre l’attivazione degli AT1 perché con gli ACE inibitori io blocco l’angiotensina e quindi anche l’inibizione AT2. Quindi loro consentono l’attivazione di questa classe di recettori che sono quelli sospettati di avere l’effetto di trofismo d’organo. Gli ACE inibitori aumentavano la produzione dell’angiotensina I-VII (una forma non piacevole/indesiderata) e aumentano la produzione di bradichinina che invece non è toccata dai sartani. Le differenze fra loro sono quasi esclusivamente di tipo farmacocinetico (alcuni sono profarmaci). Dove sono usati? Ipertensione, al posto degli ACE inibitori (anche se tutti gli studi dicono che non c’è motivo di questa sostituzione). Gli ACE inibitori sono la prima scelta e i sartani la seconda, generalmente l’elemento che fa la differenza è la comparsa della tosse. Alcuni sartani hanno degli utilizzi specifici: il losartano è prescritto per la nefropatia diabetica, è utilizzato per la profilassi dell’ictus e nell’ipertensione portale. La tossicità è inferiore agli ACE inibitori, non c’è l’angioedema, sono

teratogeni (vietati in gravidanza), hanno pochi effetti sulla tosse (di per se non la inducono, ma nei pazienti che sospendono gli ACE inibitori per passare ai sartani una discreta percentuale di questi mantiene la tosse, per questi bisogna fare un periodo d'interruzione molto lungo prima di riprendere coi sartani).

Domanda: perché questi sono la seconda scelta se hanno meno effetti collaterali degli ACE inibitori?

Risposta: perché gli ACE sono molto più studiati, i sartani sono stati fatti negli anni 90 gli ACE negli anni 60, sono 30 anni di valutazione sul campo che fanno la differenza. Per cui si utilizza quello più 'sicuro'. L'unica differenza alla fine è la tosse che è un effetto discutibile.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 5/3/2013 (1)

LEZIONE FARMACOLOGIA 05/03/2013

Sbobinatore: Stefano Antonelli

ACE1 → converte angiotensina I in angiotensina II

Sono farmaci molto specifici ma non è specifico l'enzima: oltre ad essere inibita la produzione di angiotensina II è inibita anche il metabolismo della bradichinina

Gli effetti sul sistema cardiovascolare dipendono da quanto il sistema della renina-angiotensina sia attivato nello specifico pz e la loro attività è potenziata dalla mancanza di Na^+ nella dieta o da diuretici

Non esiste una vera e propria classificazione. Molti sono prefarmaci e quindi hanno bisogno di una loro metabolizzazione prima di essere attivi (possono verificarsi differenze su base genetica della sensibilità sul singolo paziente)

Problema legato alla prima dose: può provocare abbassamenti di pressione (più frequente in pazienti con renina alta e in pazienti Na-depleti)

Utilizzo: ipertensione, insufficienza cardiaca e in numerose altre condizioni cardiache in quanto gli effetti di inibizione dell'attività del sistema renina-angiotensina si riflette da un lato in vantaggi nella vascolarizzazione di organi rilevanti come il rene e dall'altro in un ridotto stimolo ipertrofizzante per il cuore (stimoli ipertrofizzanti legati a ipertensione o ad altri motivi sono una delle cause di distruzione trofica e quindi predispongono all'infarto)

Nell'insufficienza cardiaca è legato alle capacità di regolarizzazione del circolo (sistema renina-angiotensina è molto attivo) e ad una ridotta attività ipertrofizzante che assicura un miglioramento delle condizioni generali del cuore.

I beta bloccanti pur non essendo direttamente coinvolti in una serie di cause di infarto o di insufficienza cardiaca, sono in realtà molto utilizzati anche in quelle condizioni proprio per il concetto di metter il cuore in condizioni trofiche migliori: i beta bloccanti attraverso una importante riduzione del lavoro, con gli ACE inibitori non solo attraverso un miglioramento della perfusione generale ma soprattutto attraverso una riduzione degli stimoli ipertrofizzanti.

La bassa tossicità, legata principalmente al problema della tosse e all'angioedema, fanno di questi farmaci una categoria di farmaci molto utilizzati nella ipertensione e sono insieme ai beta bloccanti i farmaci attualmente di prima scelta. Presente fetotossicità.

È manifesto e importante anche l'uso nell'insufficienza cardiaca e nel trattamento del post-infarto, meno convinto è invece l'utilizzo nell'infarto acuto

Con effetti simili sono i farmaci antagonisti dei recettori dell'angiotensina II: differenza fondamentale è che questi farmaci inibiscono direttamente il recettore non interferendo sulla produzione di angiotensina II: motivo per cui l'angiotensina II e anche gli altri peptidi da essa derivati o che si formano durante la formazione dell'angiotensina II, sono attivi su recettori di tipo II e su altri recettori per cui gli effetti sono molto simili seppur non identici.

Sono pro farmaci

Tossicità limitata: assente il problema della tosse, presente fetotossicità

Effetti: deducibili dall'attività del sistema renina-angiotensina

Farmaci che inibiscono direttamente la renina

Hanno il vantaggio di bloccare tutta la cascata: non esclusivamente l'attivazione finale del recettore AT1 e AT2 ma anche la produzione di quegli altri peptidi che si ritengono importanti per gli effetti fibrotici degli stati ipertensivi e che agiscono su recettori che non sono né AT1 né AT2

Solo un farmaco disponibile: riduce l'attività della renina e riduce la concentrazione plasmatica della renina, aumenta la natriuresi, riduce l'aldosterone e abbassa la pressione arteriosa → inibizione del sistema renina angiotensina

È utilizzato nel trattamento dell'ipertensione (in ambiente monitorato) e induce una riduzione della pressione arteriosa con effetti non differenti dagli inibitori del recettore e dagli ACE inibitori

Ha una emivita molto lunga: vantaggio di essere accettabile per il paziente meglio di quanto non possano essere ACE inibitori e inibitori diretti del recettore

La tossicità al momento non è descritta

ANGINA E INFARTO

ANGINA: dolore al petto connesso ad un insufficiente apporto di sangue al cuore da cause che nella maggior parte dei casi risiedono in una alterazione della pervietà dell’arteria legata o alla presenza di una placca aterosclerotica o alla presenza di eventuali trombi o emboli che possono occludere le coronarie.

L’aterosclerosi del territorio coronarico non è l’unica causa di angina

Esistono diversi tipi di angina (da sforzo, intermittente,ecc)

Hanno un quadro sintomatologico diverso: quella che comporta una cronica insufficienza di sangue al cuore (quindi generalmente su base aterosclerotica) è anche caratterizzata nella maggior parte dei casi dall’essere sensibile allo sforzo; le altre forme sono indipendenti dallo sforzo e possono anche comparire con il paziente che sta riposando.

La sintomatologia dell’angina è una sintomatologia dolorosa e il segno tipico è lo sfibrillamento del complesso QRST: parte dell’elettrocardiogramma che identifica il potenziale d’azione delle cellule ventricolari. Il fatto che si sfibrillino è indicazione di una alterazione della capacità delle cellule ventricolari di ripolarizzare dovuta alla mancanza di ossigeno.

Alcuni farmaci producono lo stesso quadro elettrocardiografico senza produrre angina

L’approccio a questo tipo di problema non è esclusivamente farmacologico.

Esistono diversi approcci anche di tipo chirurgico (bypass, cateteri con palloncino che dilata l’arteria e inserisce uno stant metallico che evita una contrazione).

Sono tutti interventi non risolutivi perché la patologia di fondo può ricreare la stessa condizione: la patologia dell’insufficienza irroratoria del cuore è una patologia che prevede il trattamento della condizione infarto e una serie di trattamenti sulle cause scatenanti che prevedono il controllo della concentrazione dei tipi di lipidi presenti nel sangue.

Esiste il cosiddetto prodotto triplo: pressione aortica x frequenza cardiaca x tempo di eiezione

Il superamento del proprio limite individuale (generalmente raggiunto durante attività fisica intensa) porta ad attacco ischemico. In un individuo allenato il valore di questo prodotto triplo può essere molto elevato, nel paziente con sofferenza ischemica, il prodotto triplo ha un valore basso e quindi il superamento del limite non è una cosa difficile da realizzare.

In questa condizione la situazione è che c'è troppo poco ossigeno rispetto a quanto il cuore ha bisogno in quel momento

Le strategie di intervento sono:

1. riduzione del lavoro attraverso una riduzione del ritmo e/o della contrattilità: riposo (con utilizzo di farmaci ansiolitici) o utilizzo di farmaci beta-bloccanti (riduzione frequenza, riduzione forza contrazione, riduzione consumo di ossigeno)

2. riduzione della pressione ventricolare sinistra che significa fondamentalmente riduzione del postcarico: farmaci tipo Ca^{2+}antagonisti preferibilmente diidropiridina (per fare vasodilatazione e abbassare la pressione) o ace inibitori o sartani

3. aumento della perfusione coronarica

4. riduzione dello stato di trombosi coronarica (nella situazione in cui nell'endotelio danneggiato si formano trombi che occludono e che possono staccarsi diventando embolo) (angina instabile)

La pressione ventricolare sinistra si può ridurre attraverso due strategie:

- vasodilatazione: se si riduce la pressione si riducono le resistenze periferiche. La dilatazione deve essere imponente perché si devono ridurre pesantemente le resistenze periferiche per ridurre le pressioni ventricolari che sono responsabili del lavoro cardiaco.

- ridurre il riempimento del cuore: dilatazione grosse vene di capacitanza

Se sono ridotte le resistenze periferiche attraverso una imponente vasodilatazione si ha come risposta riflessa la tachicardia: è dannosa (più corto è l'evento cardiaco, più corta è la diastole: il cuore per motivi meccanici respira solo in diastole quindi aumentando la frequenza diminuisce la perfusione del cuore). Si deve ridurre il lavoro riducendo il riempimento.

Quando si parla di vasodilatazione bisogna distinguere tra una vasodilatazione sulle arterie (riduzione delle resistenze periferiche) e una vasodilatazione sulle vene (riduzione del ritorno venoso). Nel primo caso si induce delle risposte riflesse barocettoriali immediate, nel secondo caso c'è ancora qualche problema ma sono compatibili con la vita.

FARMACI NITRODERIVATI: farmaci che nella loro struttura hanno molecole di NO che viene liberato: possono agire in modo diretto o posso agire perché metabolizzati e in questo modo liberano NO

NO fu scoperto in modo quasi casuale.

Quello che si sapeva era che se si da adrenalina il vaso si contrae (vasocostrizione) e si ha aumento di pressione. Se dopo che l'ho contratto do ACh (parasimpatico) ottengo una vasodilatazione che è dose-dipendente. Questo avviene perché sia l'ortosimpatico che il parasimpatico hanno terminali che vanno su cellule muscolari lisce.

Se veniva tolto l'endotelio, l'ACh era privo di efficacia e la vasodilatazione si otteneva solo togliendo l'adrenalina: significava che l'endotelio era in grado di produrre in risposta all'ACh una sostanza che faceva rilassare la muscolatura liscia: l'NO.

NO è un gas diffusibile, classificato anche come secondo messaggero.

È dotato di una serie di attività, tra queste alcune connesse al rilassamento delle cellule muscolari vasali: formazione di segnali che dilatano (si attuano attraverso la formazione di cGMP), modulatore di enzimi, modulatore di canali ionici (nitrosilazione)

La contrazione della cellula muscolare liscia avviene attraverso un aumento della concentrazione di Ca2+ intracellulare che porta alla fosforilazione Ca2+-calmodulina dipendente della chinasi della catena leggera la quale una volta attivata fosforila la catena leggere dalla miosina e questo permette l'interazione con l'actina e la contrazione.

Il cAMP ha un effetto di inibizione della catena leggera della miosina attraverso una fosforilazione diversa rispetto a quella introdotta dal complesso Ca2+-calmodulina.

La catena leggera della miosina può a sua volta essere fosforilata da una chinasi attivata dal cGMP e questo produce una inattivazione della catena leggera della miosina e quindi l'inibizione della contrazione.

Recettore beta: rilassa perché produce cAMP

Recettore alfa: contrae perché produce Ca2+ e fosforilazione della chinasi

cGMP: attraverso il NO rilassa perché produce una fosforilazione direttamente sulla catena leggera della miosina

NO si produce attraverso un processo di metabolizzazione dell'arginina dall'endotelio. Essendo un gas diffusibile diffonde e viene captato da cellule muscolari lisce associate all'endotelio producendo l'attivazione della cGMP.

Il cGMP è inibito da fosfodiesterasi in parte uguali a quelle che degradano il cAMP.

NO è prodotto in un processo mediato dall'enzima NO-sintasi che degrada l'arginina in citrullina liberando NO

No è rapidamente degradato/inattivato (inattivazione dovuta al fatto che si lega ai gruppi eme): è quindi fondamentalmente un secondo messaggero “ad azione locale”; è diverso dai classici secondi messaggeri in quanto può svolgere i propri effetti anche su cellule diverse da quelle che lo hanno prodotto

NO è un messaggero liposolubile: attraversa facilmente le membrane

L’arginina è un aminoacido utilizzato per la sintesi di proteine ed è coinvolto in diverse tappe metaboliche

L’enzima NO-sintasi degrada l’arginina: strappa un residuo di N che è poi ossidato formando NO e citrullina

Esistono 3 isoforme di NO-sintasi che sono caratterizzate dall’avere un dominio ossigenasico e un dominio reduttasico:

- NO-sintasi costitutiva calcio-dipendente neuronale, NOS I: attivata da Ca2+

- NO-sintasi calcio-dipendente endoteliale, NOS III (ubiquitaria): Ca2+ dipendente, presente in tutti i tessuti

→ sono sempre presenti e funzionano quando c’è un aumento transitorio di Ca2+.

È l’isoforma normalmente presente nell’endotelio in cui NO si forma solo “a comando”, diffonde nelle cellule muscolari vicine causandone rilassamento e nel lume del vaso inibendo l’aggregazione piastrinica.

È presente anche nel SNC dove regola diverse funzioni sinaptiche.

In una situazione ischemica: la cellula si carica di Ca2+ e produce NO che diffonde e fa dilatare le arteriole circostanti. Per questo motivo le situazioni ischemiche sono anche piene di sangue (infarcite di globuli rossi): INFARTO → il vaso si dilata ma i globuli rossi non riescono a circolare.

Un tessuto ischemico produce NO e altri mediatori (adenosina) che aumentano la perfusione di sangue nel tessuto dilatando tutte le arteriole.

- NO-sintasi inducibile calcio-indipendente, NOS II: non è espressa normalmente nei tessuti, indipendente dal Ca2+.

Quando è presente, funziona senza essere regolata.

È la forma di NO-sintasi presente nei macrofagi: nelle cellule a riposo vi è poco enzima, quando la cellula viene attivata da stimoli vari (es infiammazione, presenza di batteri) essa viene “indotta” a produrre molta NO-sintasi. L’alta concentrazione di enzima porta alla produzione di grosse quantità di NO che uccidono il batterio (e lo stesso macrofago).

È indotta anche in tessuti che esprimono NO costitutiva (es endotelio in shock: la produzione di NO indica il momento in cui lo shock diventa irreversibile).

NO SINTASI NEL SISTEMA NERVOSO

è presente sia nei terminali presinaptici ma soprattutto nelle spine postsinaptiche

sequenze che ne permettono l'ancoraggio a domini PDZ (quelli che formano le zone attive in cui si accumulano i recettori nelle sinapsi) modulano il funzionamento dei canali o la liberazione di neurotrasmettitori la stimolazione della sinapsi glutaminergica porta normalmente all'attivazione di recettori AMPA depolarizzanti.

La depolarizzazione consente l'ingresso di Ca^{2+} nel neurone attraverso i recettori di tipo NMDA attivati dal glutammato. Il Ca2+ come secondo messaggero attiva la NOS neuronale (NOS I ma a volte anche NOS III) che sono Ca^{2+}-calmodulina-dipendenti. L'NO prodotto porta a modificazioni sia a livello presinaptico che a livello postsinaptico portando ad una aumentata stimolazione della sinapsi: porta a modificazioni post traduzionali persistenti della sinapsi stessa che si traducono nel mantenimento dell'informazione "io sono stato attivata di più e quindi trasmetto in modo diverso da prima" per giorni o per mesi: LTP sostenuta da NO.

LTP: long term potentiation → stimolazione dell'ippocampo e registrazione della risposta da un'altra parte dell'ippocampo: se la stimolazione è ad alta frequenza (100 Hz) si genera una risposta potenziata: si ha sinapsi che butta fuori più segnale; se si torna ad una stimolazione di 1 Hz si continua ad avere una risposta come se si stesse stimolando a 100 Hz e questo dura per un tempo prolungato (anche un mese). Si ritiene che questo sia una forma di MEMORIA.

NO E MACROFAGI

Macrofago attivato produce grandi quantità di NO (la produzione di NO è usato anche come strumento di valutazione dello stato di attivazione del macrofago).

FARMACI (vedi tabella nelle slide)

Composti che stimolano la formazione di NO.

Composti che liberano NO per degradazione enzimatica: NITRATI ORGANICI

Composti che sono capaci di inibire la NO-sintasi o sono capaci di interferire con NO nell'attivazione del suo target.

NITRODERIVATI: sono farmaci che agiscono principalmente liberando NO che è liberato attraverso la degradazione enzimatica (metabolismo) dei farmaci

Gli effetti dipendono dalla sede in cui i farmaci sono metabolizzati

Se i farmaci sono somministrati per via orale, passano subito al fegato che li degrada rapidamente e quasi completamente (effetto di primo passaggio)

Attraverso la somministrazione sublinguale: lingua è molto vascolarizzata, molecola liposolubile è subito assorbita.

La lingua è drenata dalla cava superiore e quindi salta il fegato.

La quantità di enzimi che metabolizzano i nitroderivati è più abbondante nelle cellule endoteliali dei grossi vasi venosi di capacitanza; quantità minori si hanno nelle arterie e ancor meno a livello degli sfinteri prearteriolari (da cui dipendono le resistenze periferiche)

→ i territori dove è maggiore l'attività di metabolizzazione del profarmaco sono gli endoteli delle grosse vene

Per il concetto di dose-dipendenza degli effetti: dosi piccole funzioneranno per quei territori più pronti a metabolizzare il farmaco (grosse vene), aumentando le dosi si avrà effetto anche nelle grosse arterie, se aumento ulteriormente si avranno effetti anche nelle piccole arterie.

Effetti Sistemici

Dilatazione grosse vene di capacitanza (per attività della glutatione reduttasi che è il substrato che serve per far funzionare l'enzima di degradazione del NO a glicerolo) → riduzione precarico → non riflessi compensatori: drastica riduzione del ritorno venoso e quindi drastica riduzione del lavoro cardiaco.

Il precarico lo utilizziamo per adattarci alla posizione: regolazione del tono delle grosse vene connessa alla regolazione dell'ortostatismo.

Ulteriore riduzione del precarico e riduzione resistenze periferiche: riduzione p.a. sistolica e diastolica e gettata cardiaca attiva riflessi compensatori

Effetti su circolo coronarico

Effetti di coronarodilatazione non evidenti se non ad alte dosi (farmaco ad alte dosi interssa anche i sistemi enzimatici delle arterie): questi farmaci sono coronarodilatatori e sono classificati come vasodilatatori però gli effetti sul circolo coronarico sono dubbi

Problema dello stealing (furto): la zona ischemica è già dilatata e in quanto dilatata ha bassa pressione di perfusione. Se dilato anche gli altri vasi, si riduce ancora di più la perfusione nella zona ischemica → si fa una ridistribuzione che è dannosa

L’unico momento in cui è utile veramente una coronarodilatazione è quando lo spasmo è molto a monte ed è uno spasmo: situazione funzionale di una arteria che era andata in contrazione e con un coronarodilatatore si dilata.

Si pensa anche che i coronarodilatatori pur non interferendo con la perfusione delle zono ischemiche e delle zone sane, comunque permettono l’apertura collaterali che possono consentire di superare l’ostacolo garantendo l’irrorazione.

I farmaci sono distinti in (vedi tabella slide):

farmaci a breve durata d’azione

farmaci a lunga durata d’azione

la durata d’azione è correlata alla formulazione

I farmaci a lunga durata d’azione sono utilizzati per ottenere una riduzione del precarico persistente. La strategia di intervento in questo caso è diversa dalla strategia di intervento che si utilizza per l’angina.

Nell’angina si cerca di indurre una massiccia e improvvisa riduzione del lavoro cardiaco attraverso una massiccia riduzione del precarico (attraverso l’assunzione di nitroglicerina per via sublinguale)

Nell’insufficienza cardiaca si vuole ottenere una riduzione del precarico in modo persistente. Nell’insufficienza cardiaca si ha un ritorno venoso molto aumentato che dilata il cuore per avere compensazione attraverso la legge di Starling. Questa dilatazione si traduce nel tempo in insufficienza.

Nel paziente con insufficienza cardiaca si riduce: la massa di sangue circolante attraverso i diuretici, la regolazione alterata attraverso beta-bloccanti o inibitori del sistema ras, il ritorno venoso con i nitroderivati

In questo caso i nitroderivati devo essere dati poco e con una somministrazione molto lenta sfruttando la via percutanea

PROBLEMI CON LA TERAPIA CON NITRODERIVATI

Cosa faccio se al pz non passa l’angina?

Se si aumentano le dosi, alla dilatazione del ritorno venoso si aggiunge la dilatazione delle arterie e a dosi molto elevate si ha dilatazione delle grosse arterie e quindi riduzione della pressione per riduzione delle resistenza periferiche che si associa a tachicardia

Nei pz in cui l’angina non è un evento episodico ma si verifica ripetutamente e quindi il trattamento con nitroderivati è frequente (quotidiano per periodi prolungati) si sviluppa:

TOLLERANZA: il farmaco ha meno efficacia. Per i nitroderivati si parla di tolleranza metabolica (riguarda il sistema enzimatico che deve provvedere alla degradazione del nitrocomposto che va in tolleranza) che diventa poi tolleranza funzionale (l’organismo esposto ad un agente dilatatorio fabbrica poi i suoi meccanismi di compenso)

ZERO-HOUR EFFECT: comparsa di angina notturna in pz trattati con formulazioni a lento rilascio.

REBOUND (es. mal di testa)

I nitroderivati sono cancerogeni, inducono tumore soprattutto nella prostata

Nell’angina è necessario indurre una imponente riduzione del lavoro cardiaco e quindi si deve agire sulla frequenza, sulla pressione, sul volume telediastolico, sulla contrattilità, sul tempo di eiezione (vedi tabella slide)

NITRATI:

frequenza cardiaca: se il trattamento è corretto gli effetti sono pochi, se il trattamento non è corretto c’è un aumento riflesso (può evidenziarsi anche in caso di terapia corretta se il paziente di colpo si alza in piedi: si verifica una ipotensione ortostatica che suscita riflessi compensatori tachicardici)

pressione arteriosa: diminuisce moderatamente

volume telediastolico: diminuisce più marcatamente

contrattilità: si può avere un aumento nel caso di meccanismi riflessi

BETA-BLOCCANTI o Ca2+ ANTAGONISTI:

beta bloccanti: riduzione della frequenza consente un migliore riempimento cardiaco (aumento del volume telediastolico) che è un effetto non necessariamente benefico

Ca2+ antagonisti sono attivi soprattutto a livello della pressione (poco fanno sulla frequenza cardiaca): diidropiridina utilizzata nella angina se questa è chiaramente dovuta ad un problema vasospastico (agire sulla coronarodilatazione).

Nel trattamento dell'angina, se i nitrati non sono sufficienti a bloccare l'attacco si associano beta bloccanti o Ca2+ antagonisti: nell'associazione prevale l'effetto di diminuzione della frequenza, di diminuzione della pressione mentre il volume telediastolico può rimanere invariato così come può rimanere invariato di conseguenza la contrattilità e il tempio di eiezione (si prolunga il tempo di riempimento).

Lezione di Farmacologia (sem2) del 11/3/2013 (1)

Farmaci inotropo positivi

Prof. Fumagalli 11/03/2012

Sbobinatore: Tommaso Baroni

Revisore: Mariachiara Mennucci

Fisiologia del cuore.

Regolazione della G.C.

Cosa succede quando la gettata cardiaca normalmente si abbassa? Entrano in gioco fenomeni di adattamento con attivazione del seno carotideo e aumento della scarica simpatica e degli altri meccanismi più o meno locali che partecipano a controllare la perfusione degli organi che vengono considerati "sentinella" che non possono mai essere deficitati di supporto di sangue e ossigeno e che sono il cervello, il rene, il cuore e la ghiandola surrenale. La scarica simpatica è dunque un' ondata in risposta alla ridotta gettata cardiaca che si sente a livello del seno carotideo e che comporta un' aumento della forza di contrazione e della frequenza cardiaca attraverso meccanismi che abbiamo già visto mediati dall'adrenalina attraverso il recettore beta-adrenergico. Un aumento sia del post carico (spiegato attraverso l'adrenalina che agisce a livello dei recettori alfa), sia del pre carico (con aumento del ritorno venoso). Un insieme di meccanismi che riportano quindi la gettata cardiaca a livelli basali.

Accanto a questa classica ed immediata via di regolazione esiste un'altra più continua e che dal punto di vista quantitativo più apprezzabile, che è il sistema renina-angiotensina. La gettata cardiaca è una diminuzione del flusso ematico che passa come segnale a livello glomerulare e significa anche una ridotta formazione di pleurina con successiva aumentato rilascio di renina (a seguito del segnale rilevato dalla macula densa) e conseguente cascata enzimatica con produzione di angiotensina II che si associa al sistema simpatico per regolare sia le resistenze periferiche che il carico cardiaco inducendo ritenzione idrica. I recettori per l'angiotensina a livello cardiaco sono trofici per cui inducono ipertrofia.

Questi meccanismi possono saltare, ma vedremo in che modo possiamo normalizzarli. Possiamo intervenire a livello dei recettori adrenergici, a livello del sistema renina-angiotensina o direttamente a livello della gettata cardiaca influenzandone la capacità (è consigliato di comprendere bene i meccanismi relativi ai vari canali ionici del cuore poiché la farmacologia è oramai improntata verso quell'ambito nella cura delle aritmie).

Miocardiociti e Tessuto di conduzione

Il cuore è costituito da diversi tessuti: ci sono cellule di natura contrattile (mesodermico) sia dell'atrio che del ventricolo che hanno tra di loro caratteristiche non solo funzionali diverse, ma proprio caratteristiche intrinseche genetiche leggermente diverse; e cellule componenti l' apparato di conduzione (di origine neuroectodermica) : nel nodo del seno atte a generare lo stimolo nell'atrio,le cel del NSA,le cell di conduzione(del Purkinje)che portano lo stimolo alla punta del cuore dove la contrazione inizierà in direzione endoepicardica e isovolumetrica e il fascio di His che porta lo stimolo lungo le pareti ventricolari in modo ascendente con una contrazione volumetrica finale .

Potenziali d'azione a confronto

Sono dunque diverse le cellule e i potenziali d'azione che descrivono tali cellule, cioè quello del seno rispetto alla cellula atriale o del Purkinje. Quindi i canali ionici, le pompe e i trasportatori di membrana, sono diversi. La cellula del Purkikje possiede il potenziale più interessante, molto diverso da una cellula scheletrica muscolare o una cellula nervosa (il potenziale d'azione di una cellula nervosa: una rapida salita della curva con una rapida discesa dovuta a una rapidissimo bilanciamento sodio/potassio) con una curva che sale rapidamente (dovuta ai canali sodio) simile alla cellula nervosa –fase 0- e che poi scende però lentamente perché i canali del potassio sono meno reattivi con attività più prolungata e perché dopo l onda di sodio vi è l'entrata di calcio (il potenziale rimane alto per qualche centinaia si ms). La differenza tra potenziale di diverse cellule atriale (con contrazione più modesta) o ventricolare, dipende dunque dalla diversa espressione di canali del potassio e del calcio.

Il fatto che il potenziale cardiaco duri qualche centinaio di ms fa si che dal punto di vista meccanico ed elettrico non ci sia una precisa coincidenza e che la cellula debba ancora ripolarizzarsi quando la contrazione è già terminata. La contrazione dura infatti 70-150 ms, il potenziale invece è più lungo, per cui a differenza del muscolo scheletrico dove può avvenire tetanizzazione, nel muscolo cardiaco ciò non avviene perché il potenziale è più lungo della contrazione. Le proprietà dei canali ionici sono voltaggio dipendenti sia in termini di attivazione che di inattivazione (e recupero dall'inattivazione). I canali ionici hanno uno stato di riposo-chiuso-, poi si attivano-aperti- quando è raggiunta la soglia e poi si inattivano (parzialmente dipendente dal voltaggio). Quando però si sono inattivati devono poi ricaricarsi (recupero dall'inattivazione), cioè rimangono fuori gioco anche se sono già chiusi e potrebbero riaprirsi. Ogni canale ha il suo tempo specifico di inattivazione; I canali al sodio si aprono e chiudono velocemente rimanendo inattivi -stato chiuso e inattivo- un bel po' (periodo refrattario)fino a che la cellula non ripolarizza(dipendenza dal voltaggio). La durata del potenziale dev'essere lunga perché così uno stimolo arriva dopo un altro solo se si è recuperato un po' del potenziale d'azione. La cellula quindi non è in grado di rispondere ad uno stimolo immediato proveniente da una cellula vicina se si è ancora in periodo refrattario (vedremo i meccanismi farmacologici con i quali si possono bloccare le aritmie). La cellula cardiaca non è innervata, ma la cellula risponde alla cellula vicina come fossero collegate in serie tramite gap junction. Lo stimolo parte dal nodo del seno e si propaga tramite contatti cellula-cellula fino alla punta del cuora per poi diffondersi alla parete ventricolare. Ciò dipende da caratteristiche di contatto tra cellule e temporali per cui se una cellula riceve due stimoli vicini passa solo il primo.

Elettrocardiogramma

L'insieme degli eventi elettrici generano l'ECG o sommatoria dei potenziali : con onda P (complesso atriale:la forma e la durata danno informazioni sulla morfologia e conduzione atriale. Manca se l'atrio è zitto come accade in alcune aritmie), complesso QRS (lo stimolo subisce un forte rallentamento attraverso il nodo atrioventricolare rappresentato dall tratto PQ: si ha quando l'atrio si sta contraendo e l'impulso sta invadendo lentamente il nodo atrio-ventricolare; il picco si ha quando l'onda invade il ventricolo velocemente; il potenziale rimane sospeso per un po': il tratto ST è quando la depolarizzazione ventricolare termina) e onda T (ripolarizzazione del ventricolo). La frequenza cardiaca è il tempo intercorrente tra uno stimolo e l 'altro. Alterazioni d'onda dovute a difetti cardiaci (scompensi, aritmie, extrasistoli ecc.) sono rilevabili tramite ECG. Problemi di condizione portano a blocchi contrassegnati nei diversi tratti (parametri indicativi)sull'ECG.

Le quattro fasi del potenziale d'azione cardiaco dipendono dunque da diversi canali ionici influenzabili da farmaci anti aritmici che vanno a colpire canali specifici come quelli del calcio (calcio antagonisti) o del sodio(farmaci antiaritmici di classe 1) o del potassio (di classe 3).Diverse correnti derivano da diversi canali ionici , diverse cellule con diversi potenziali d'azione hanno diverse correnti.

Forza contrattile e canali ionici

Entrando nello specifico vediamo come possiamo intervenire farmacologicamente sulla forza di contrazione cardiaca.

L'adrenalina attraverso recettori beta uno, promuove un aumento del calcio intracitosolico (all interno .nell'ordine del nanomolare-a concentrazioni 10000 volte minori rispetto all'esterno.nell ordine di millimolare-) tramite l'attivazione di pompe che utilizzano ATP o trasportatori che utilizzano l'energia promossa dal movimento di altri flussi ionici. La pompa sodio-potassio ATPasi (che consuma circa il 70 per cento di ossigeno nel cervello). Nel cuore il calcio citosolico aumenta tramite canali voltaggio-dipendenti che ne permettono l'entrata(influenzati dai calcio antagonisti) o liberandolo dalle cisterne del reticolo tramite canali di membrana al calcio calcio dipendente: i recettori per la rianodina. L'aumento di calcio indotto dall ingresso di calcio da canali voltaggio dipendenti viene quidni amplificato da questi recettori. Calcio-troponinaà contrazione. Per aumentare la forza di contrazione il meccanismo prevede un aumento del calcio intracellulare poiché maggiore sarà l'interazione actina-miosina. Più calcio ho , più filamenti si muovono.

Stimolando i canali voltaggio dipendenti (VOC) o quelli della rianodina (chiave d'intervento tutt'ora poco utilizzata in campo farmacologico) si induce un aumento del calcio intracitosolico o invece interferendo se ne comporta una diminuzione. Importante è lo scambiatore calcio-sodio, ma non esistono farmaci in grado di influenzarne l'attività. In compenso è possibile agire sulla pompa sodio-potassio ATPasi e quindi indirettamente sullo scambiatore calcio-sodio che utilizza l'energia derivata dal gradiente generato dalla prima.

(NB l'azione del calcio cellulare come secondo messaggero e la cascata dell' IP3)

Le componenti che servono per abbassare le concentrazioni di calcio intracellulari sono:

1- La pompa del calcio, sia di membrana che sul reticolo. La **pompa di membrana** ha una nota affinità ma è poca e dunque capacità di trasporto scarse (es della cantina allagata dove la pompa rappresenta lo straccio che "termina il lavoro" dei pompieri), la sua attivazione è modulata dalla PKA stimolata dalla via beta adrenergica. Più determinanti sono le **SERCA**: pompe situate sulla

membrana del reticolo, più importanti nella rimozione di calcio intracellulare, se funzionano male la concentrazione di calcio rimane alta; Vengono inibite da alcuni veleni, ed alterate da alcuni farmaci

2- Gli scambiatori, di cui il più importante è quello **sodio-calcio** (entrano 3 atomi di sodio e ne esce 1 di calcio depolarizzando la cellula quando la concentrazione di calcio nella cellula è alta e un forte gradiente di sodio all esterno) che promuove un trasporto elettrogenico, ma bidirezionale in funzione dei gradienti ionici(ovvero quando la concentrazione di ioni si inverte (durante la fase 2 quando la cell è depolarizzata il trasportatore funziona come un canale) e c'è tanto sodio dentro, il trasporto si inverte anch'esso e il calcio esce!).Quindi spara fuori finche si sta depolarizzando ma fintanto che è polarizzata spara dentro. Questo scambiatore può essere inibito da vari farmaci come il "aminoril diuretico ??" che è un risparmiatore di potassio ad attività "..?? positiva" *(ndr non si comprende).* In questo caso lo scambiatore non altera più di tanto la concentrazione di riposo. ma prolunghiamo il tempo necessario per portare il calcio intracellulare a bassi livelli e alteriamo dunque la durata di contrazione (ripropone l'esempio della cantina allagata dove lo scambiatore è rappresentato dai pompieri che fanno il grosso del lavoro, più è allagata più tempo ci vuole. Ad ogni modo la regolazione del calcio di riposo è compito della pompa , fenomeno energia dipendente . Si interferisce con il recupero della concentrazione di calcio e quindi della durata della contrazione).

La concentrazione degli ioni , che determina il funzionamento dello scambiatore , è determinata dalla pompa sodio-potassioATPasi.

3- La **pompa sodio-potassio ATPasi** enzima che da solo fabbrica le condizioni necessarie al funzionamento dei canali ionici delle cellule nervose e fondamentale per riportare le concentrazioni ioniche nella la cellula alle condizioni di riposo(stato di canali, stato di eccitabilità e stato di contrazione).Funziona quando ha legato sulla superficie esterna il potassio e alla superficie interna il sodio e Idrolizza l'ATP trasportando per ogni ciclo 3 sodio esternamente e 1 potassio internamente (contro gradiente per entrambi). E' influenzata dal potenziale di membrana e funziona dunque quando la membrana è depolarizzata e non in condizioni di riposo. Rappresenta il recettori dei glicosidi cardioattivi che legano la parte esterna della molecola quando il potassio è assente (modulato negativamente dalla concentrazione di potassio) esternamente; la concentrazione di potassio in pazienti di insufficienza cardiaca va molto ben monitorata ed anche l efficienza del trattamento farmacologico dipende dalla concentrazione di potassio esterna. La vera subunità funzionale è quella alpha in tre isoforme:

a) alpha1 dappertutto quindi cute, rene, fibroblasti e cuore (sopratutto nei primi anni di vita e nell'anziano affetto da insufficienza cardiaca congestizia-scompenso cardiaco cronico);

b) alpha2 è la più comune e maggioritaria;

c) alpha3 è presente nel SNC

I farmaci che vedremo interferiscono con alpha2 e alpha3 non legando alpha1. I glicosidi cardioattivi non agiscono infatti su questa isoforma e i digitalici (modificano al forza di contrazione) infatti non funzionano nei malati cronici affetti da scompenso cardiaco (che esprimono proprio alpha1). Inoltre il surrene e ipotalamo secernono molecole ad azione simile ai farmaci utilizzati per trattare lo scompenso (che invece vengono estrapolati dal mondo vegetale).

Scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è una condizione caratterizzata da diminuita gettata cardiaca con attivazione del simpatico e..(*ndr non si* comprende), aumento del postcarico (ritenzione idrica) e conseguente riduzione della forza di eiezione (contrazione) con ulteriore diminuzione di gettata per cui aumenta il meccanismo di compenso -post carico-che risulta però insufficiente con ineluttabile scompenso. La relazione tra pressione di riempimento (ritorno venoso)e lavoro sistolico (gettata) è normale e ad es. facendo esercizio fisico la forza di contrazione aumenta anche per aumento (seppur modesto) della pressione di riempimento. Nello scompensato invece la relazione salta e per aumentare la gettata, aumenta <u>di molto</u> la pressione di riempimento (ritenzione idrica). Aumentando la capacità di eiezione tramite farmaci inotropo positivi o riducendo la pressione di riempimento tramite vasodilatatori riusciamo a far combaciare le due curve (vedi slide con grafico a curva rossa) e a risolvere l'eventuale scompenso.

<u>Farmaci digitalici</u>

Digitalici

Tratteremo di farmaci storici (in medicina e letteratura, cfr omicidi con la digitale nei romanzi di Agata Christie) che aumentano la forza di contrazione, come i **digitalici**, provenienti da fiori colorati di rosso (digitalis purpurea, più comune dalle nostre parti) o bianco (digitalis lanata). Tipiche delle coste laziali, presentano steli molti lunghi con un fiore bianco pungente all'apice (Scilla). Tipico di ambienti boscosi è invece lo Strofanto, anche questo bianco ma meno comune (dalle nostre parti). La molecola attiva (slide) è in realtà costituita da due derivati estratti dalle foglie della pianta: la <u>dicossina</u> e la <u>digitossina</u> (ve ne poi un altro, la digitonina che è un tensioattivo presente in detersivi priva di attività biologica). La parte attiva è un nucleo di ciclo pentano-peridrofenantrenico, uno sterolo con un lattone attaccato da un lato e un trigliceride (*non sono sicuro di come si scriva NdR*)dall'altro. Cambiano alcuni sostituti tra dicossina e digitossina implicate nell'assorbimento, eliminazione, caratteristiche farmacocinetiche ecc. ma dal punto di vista d'azione le due molecole sono uguali, sia lo Strofanto che la Uoabanina Questi principi spostano la curva tra la lunghezza della fibra e la gettata cardiaca verso lo standard fisiologico (verso l'alto), quindi a parità di distensione della fibra (depressa sotto sforzo nello scompensato) con l'uso dei digitali la curva si alza sfruttando il principio di Starling.

Dal punto di vista meccanico questo è il ciclo sistolico-diastolico (vedi slide) NORMALE con grandezze pressione e volume; si vede che in diastole il volume si allarga e la pressione è bassa perché il sangue lo sta riempiendo, poi in sistole (prima atriale poi ventricolare) con irrigidimento della parete(contrazione isovolumentrica) e una forza che all'apice comporta l'apertura delle valvole a cui segue diminuzione di volume. In seguito ricomincia la diastole isovolumetrica e poi quella propriamente detta (con modificazioni di volume) .

Effetti diretti ed indiretti della digitale

Questo è invece quello che succede NELLO SCOMPENSO CARDIACOA (vedi slide), dove il cuore è più dilatato(il ventricolo sinistro è ingrossato, sintomo della ritenzione idrica), per cui volume e pressione di riempimento ventricolare saranno aumentati. La pressione isovolumetrica non riesce ad arrivare così in alto e il periodo di eiezione è più stretto con conseguente contrazione insufficiente. Con la digitale spostiamo la curva verso sinistra, verso il normale. Questi sono gli effetti della pompa sodio potassio inibita che incapace di riequilibrare gli ioni determina un

rovesciamento dello scambiatore che non funzionando più bene impiega più tempo, aumenta il calcio, aumenta la forza di contrazione.

In realtà la questione è più complessa perché dobbiamo considerare anche lo spostamento degli ioni sodio e potassio dipendenti dalle ATPasi con riflessi quindi degli utili effetti dello spostamento del calcio, in eventi elettrici che sono per di più complicati dal fatto che la pompa sensibile al calcio non è solo quella cardiaca ma anche quella nervosa la quale genera i cosiddetti effetti indiretti della digitale, che hanno un significato enorme cioè la digitale aumenta gli impulsi vagali e rende le cellule più sensibili per cui c'è un aumento degli impulsi vagali associato l' ipersensibilità dei barocettori e un'aumentata sensibilità periferica agli effetti del parasimpatico con risultato predominante di una successiva bradicardia; un po' come per i beta-bloccanti che non dovrebbero servire nello scompenso cardiaco e invece sono la classe di farmaci più usata perché rallentano il funzionante del cuore e migliorano la perfusione/ossigenazione tessutale con diminuzione del lavoro cardiaco e un guadagno energetico complessivo per il cuore).

La riduzione dell'attività simpatica è così efficiente che aumentando le dosi si ha l'effetto opposto ottenendo una stimolazione simpatica, cioè possono insorgere facilmente aritmie nei pazienti curati con digitale (anatomicamente parlando le fibre vagali sono soprattutto esclusivamente atriali, mentre l'ortosimpatico innerva un po' tutto il cuore e molto energetico nel ventricolo ed è per questo che il suo effetto è maggiormente percepibile- è più facile percepire un aumento del simpatico che una riduzione del vago-; inoltre la composizione dei canali ionici è differente tra atrio e ventricolo, per cui rispondono diversamente a modificazioni degli equilibri elettroliti indotti da blocco da digitale. Aggiungendo che la stimolazione vagale agisce solo sull'atrio, l effetto è aritmia ad effetto immediato. Sono quindi farmaci utili ad alto rischio di provocare danni. Gli effetti diretti sono legati quindi ad alterazione dell'equilibrio ionico generato dal blocco della pompa sodio-potassio ATPasi, mentre quelli indiretti sono di natura vagale.

Altre conseguenze

Facendo riferimento al potenziale d'azione delle **cellule del Purkinje (simili alle ventricolari)**, si vedono gli effetti della digitale su di esso (vedi slide). In generale si nota una riduzione della durata del potenziale d'azione (si ha ripolarizzazione anticipata), dovuta all' attivazione maggiore di canali al potassio sensibili al calcio (dovuto all'accumulo di calcio stesso). Aumenta per cui la responsività. Inoltre il potenziale di riposo aumenta leggermente (non è -90mv , ma -80 mv (la soglia di attivazione è -70/-65mv)), si ha cioè parziale depolarizzazione e si è più vicini alla soglia, (stimoli aberranti che passano da quella zona troveranno un tessuto più pronto . Es: piastra per elettroversione: In un paziente trattato con digitale l energia necessaria per l'efficacia dell elettroshock è minore.) siccome il recupero del canale al sodio è dipendente da voltaggio , quelli che saranno pronti per partir, saranno più pronti ,ma saranno meno. Perché non tutti hanno recuperato perché per recuperare bene bisogna andare a -90. Una legge della fisiologia della conduzione di uno stimolo tra una cellula e l'altra dice che la velocità dello stimolo è funzione dell'intensità della polarizzazione. Dato che qui il potenziale d'azione recluta meno canali al sodio avrò una fase 0 più lenta e una conduzione più rallentata. Con potenziale effetto aritmogenico causato dal alterazioni elettriche. In cuori trattati da bloccanti della pompa sodio potassio ATPasi, L'effetto rilevante è che durante la fase 0 si nota un forte aumento di calcio intracellulare; In condizioni tossiche questo aumento del calcio porta delle fluttuazioni per cui le cisterne del reticolo sparano fuori il calcio, lo recuperano e poi lo fanno uscire nuovamente nel citosol (meccanismo di amplificazione calcium induced calcium released). Se il calcio va aumentando, lo scambiatore comincia dunque a far entrare ulteriori cariche positive con depolarizzazione e fa partire un altro potenziale d'azione con rischio di "delayed afterdepolarization", cioè aritmie tipiche che nell'intossicazione da digitale prendono l'effetto di un ritmo bigemino: sistole-mezza sistole,

sistole-mezza sistole e così via. Una sistole vera dunque e un'altra priva di efficacia dinamica. Talvolta il ritmo è trigemino con due battute prive di efficacia, e dato che poi si depolarizza il cuore non è pronto a partire ed è come se andasse in intensa bradicardia, sensazione non piacevole per il paziente.

Effetti elettrici della digitale

Gli effetti elettrici della digitale si descrivono in termini di dose di tendenza e di dove avvengono. Abbiamo parlato di effetti diretti e vagali (quest'ultimi più importanti a livello del nodo del seno e atrioventricolare per attivazione dei recettori muscarinici con conseguenze cliniche di bradicardia). Piccole dosi rallentano la frequenza di contrazione cardiaca (bradicardia sinusale) e/o si può avere blocco della conduzione atrioventricolare (nelle tachicardie sopraventricolari, cioè di causa atriale, i digitalici frenano il nodo atrioventricolare rallentando in toto la frequenza cardiaca per effetto indiretto). Aumentando ancora la dose si ha attivazione non solo del parasimpatico ma anche del simpatico e quindi attivazione della fase 4 con depolarizzazione spontanea (aritmie da diminuito potenziale di riposo con difficoltà di recupero dei canali del sodio e riduzione velocità di conduzione). Infatti qualunque alterazione dello stimolo cellula-cellula genera aritmia. A dosi ancor più elevate abbiamo una riduzione della velocità di conduzione e di eccitabilità dovute a depolarizzazione inefficace che portano a fibrillazione ventricolare e ad arresto cardiaco.

Ricapitolando gli effetti sulla durata del potenziale d'azione: a dosi piccolec'è un leggero aumento dovuto ad un prolungamento della corrente d'ingresso per il calcio e quindi effetto inotropo positivo (a cui partecipa anche lo scambiatore sodio-potassio). Aumentando le dosi c'è un accorciamento della durata del potenziale d'azione dovuto sia a spostamento dei gradienti ionici (spostamento dei gradienti ionici causa aumento del calcio extracellulare, del potassio ripolarizzante e inattivazione dei canali al calcio VOC). A dosi ancora più alte aumenta la pendenza della fase 4 e quindi vi è la comparsa di pacemaker ectopici e del fenomeno di "delayed afterdepolarization" che può essere bloccato da farmaci appropriati antiartmici.

La tabella in slide riassume gli effetti a dosi terapeutiche e a dosi tossiche con differenze relative alle singole cellule cardiache: seno e atrio abbastanza simili mentre cellule del Purkinije "isolate" perché percepiscono meno gli effetti vagali.

Sull'ECG sono rilevabili alterazioni della ripolarizzazione con aumento della durata della fase 2, accorciamento del potenziale d'azione. Nei pazienti trattati con digitale l'onda T (ripolarizzazione ventricolare) è ridotta con slivellamento del tratto ST o rovesciamento dell'onda T (a volte può non esserci proprio)in alcuni casi. C'è un accorciamento del tratto QT (il potenziale d'azione si restringe), un allungamento del tratto PR (si allunga la velocità di conduzione atrio-ventricolare). Lo slivellamento del tratto ST e la riduzione dell'onda T sono i classici segni si infarto/ischemia cardiaca. Un medico può quindi fare diagnosi differenziale di infarto non sapendo che il paziente è trattato con digitalici.

Questo è l'esempio del ritmo bigemino (vedi slide) con il complesso atriale, complesso ventricolare, tratto ST slivellato e poi parte un potenziale d'azione che si propaga divenendo onda ventricolare generando un ritmo aritmico. Dal punto di vista meccanico è un impulso inefficace, con un onda di depolarizzazione più lenta rispetto al complesso originario poiché nasce su un tessuto appena stato depolarizzato.

Utilizzo della digitale

La digitale è attualmente utilizzata per le tachicardie sopraventricolari e ha un uso discreto anche nei casi di scompenso cardiaco congestizio. Negli ultimi 15 anni però il suo uso è stato rivalutato, per cui non è più considerata una "panacea" e viene somministrata agli anziani con maggiore prudenza, dato che si è scoperto l'isoforma alpha2 sostituita dall'alpha1 nell'anziano riduce molto il significato terapeutico della digitale. Sta di fatto che comunque gli effetti sulla qualità della vita e sopravvivenza nei pazienti trattati con digitale si sono dimostrati benefici, per cui continua ad essere un farmaco tutt'oggi utilizzato (anche se tende sempre più ad essere sostituita con beta-bloccanti o ACE-inibitori ma tutto dipende dalla gravità della compromissione ventricolare sinistra). Oltre ai problemi aritmogenici, in generale la digitale presenta effetti tossici legati alla stimolazione nervosa, anoressia (vomito e disturbi gastrointestinali da stimolazione parasimpatica), sintomi neurologici importanti, debolezza, dolore, delirio (raro) e visione bianca (sintomo frequente caratterizzato da incapacità a percepire bene i profili dovuto alla presenza di un'aurea). Non è l'unica erba a provocare questi effetti (*dalle risate generali di deduce stia facendo riferimento ai cannabinoidi NdR*).

Approfondimento sugli effetti collaterali:

- scialorrea (eccessiva salivazione)
- nausea
- vomito (di origine centrale e spesso incoercibile)
- diarrea

Molto frequenti sono anche i sintomi a carico del sistema nervoso ed in particolare:

- astenia
- cefalea
- sonnolenza
- obnubilamento del sensorio
- disorientamento spazio-temporale
- confusione mentale
- agitazione psico-motoria
- manifestazioni psicotiche
- allucinazioni visive
- delirio
- convulsioni

Altri sintomi comprendono:

- scotomi (visione bianca)
- offuscamento della vista
- aloni di colore giallo o verde intorno agli oggetti

Altri farmaci inotropo positivi

Ci sono altri farmaci che provocano aumento della forza di contrazione del cuore senza effetti aritmogenici e che stanno sostituendo piano piano il trattamento digitalico dove è possibile farlo. Sono:

- **Aminofillina** e **Teofillina**: derivati xantinici aspecifici che regolano il cAMP e sono vasodilatatori e broncodilatatori utilizzati in alcune patologie polmonari; agiscono inibendo i recettori colinergici e rappresentano le ultime fra le terapie nella cura del broncospasmo.

- **inibitori specifici della fosfodiesterasi tipo III** (isoforma cardiaca): provocano aumento del cAMP e del calcio intracellulare con inibizione dello scambiatore sodio-calcio. A livello periferico il cAMP provoca vasodilatazione, per cui vengono anche chiamati farmaci ino-dilatatori (effetto inotropo positivo + effetto vasodilatatorio). I più importanti sono l'**Amrinone**, l'**Enoximone** e il **Milrinone**. Sono molto utili nello scompenso cardiaco avanzato con trattamento a breve termine. Stimolano la contrattilità miocardica, dilatazione arteriosa e venosa con diminuzione delle resistenze periferiche sistemiche e polmonari (e della pressione ventricolare destra e sinistra). Altri vasodilatatori d'emergenza ipertensiva (per ragioni di tempo ve li guarderete da soli) come il **Nitroprussiato**, donatore di NO e più efficace nel regolare, a parità di pressione, la gettata cardiaca nell'arco di una giornata (rispetto al Milrinone) e la vasodilatazione è maggiore rispetto al Dobutamine (è per questo che non viene quasi mai somministrato il nitroprussato in pazienti già ipotesi).

- Farmaci inotropi positivi come il **Lorendam-Ponendam** (*non sono sicuro sia scritto giusto NdR*) che agisce sullo scambiatore sodio-calcio e ha un effetto diretto sulla sensibilità del complesso actina-miosina ma poco efficace (migliora la tolleranza verso l'esercizio fisico da parte dei pazienti scompensati cronici), il **Vesnarinone** e il **Sildenafil** attivi (più il Sildenafil) verso la fosfodiesterasi III (cardiaca) e la V (polmonare), quindi in grado di influenzare anche il circolo polmonare (la maggior parte dei problemi cardiaci sono dovuti ad insufficienza ventricolare sinistra, e questi farmaci sono indicati nei casi di scompenso destro; resta il fatto che aumentano la resistenza allo sforzo nei pazienti anche con scompenso sinistro a causa di un gioco sullo stimolo adrenergico e una riduzione dell'ipertrofia legata al sovraccarico ventricolare).

- La **Dobutamine** e la **Dopamina** sono inotropi che agiscono stimolando il sistema adrenergico (abbiamo già visto quanto questo meccanismo sia utile o meno) e quindi **agonisti beta**, poco utili per via degli effetti collaterali importanti (tachicardia e downregulation recettoriale). Il **Dobutamine** è un po' diverso perché presenta effetti dose dipendenti (possiede componenti alpha agonisti, agonisti-parziali ecc. *poco chiaro NdR*), per cui si avrà aumento della resistenza vascolare se predominano gli effetti alpha dipendenti o aumento della forza contrattile se prevalgono quelli beta dipendenti. La frequenza si riduce per risposta compensatoria sul simpatico ma solo se migliora la gettata. Rappresenta quindi il farmaco d'elezione nell'insufficienza sistolica da scompenso cardiaco congestizio, ma il paziente diventa tollerante nel giro di pochi giorni e la terapia sostitutiva è rappresentata dagli inibitori della fosfodiesterasi III (farmaci d'emergenza come nel caso dell'edema polmonare acuto, dove la situazione di aggravamento deve essere subito corretta). La **Dopamina** presenta effetti dose dipendente in pazienti con insufficienza cardiaca associata a quella renale (potente effetto vasodilatatorio renale). Si usa anche a dosi elevate (tossiche) nei casi di shock vasodilatatorio o settico per promuovere una vasocostrizione generalizzata arteriosa e venosa, dosi che non sono però appropriate per pazienti che soffrono di scompenso cardiaco.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 12/3/2013 (1)

Lezione di farmacologia 1232013

Prof. Fumagalli

Sbobinatore: Michele Bordini

Revisore: Nicola Pozzer

Farmaci antiaritmici

introduzione sull’importanza delle cause di morte cardiogene, e sulla rilevanza delle aritmie rispetto a questo argomento.

L’aver modificato sensibilmente il decorso di una malattia con farmaci antiaritmici ha certamente aumentato le possibilità di sopravvivenza post-infartuale; ha consentito un miglioramento, non solo per quanto concerne la durata della vita, ma anche riguardo la sua qualità. Parlare di farmaci antiaritmici significa parlare di canali ionici, e la cellula cardiaca presenta un complesso ed eterogeneo sistema di canali cellulari e correnti ioniche. La prima parte della lezione riguarderà le basi della patologia, comprese le quali, sarà più semlice memorizzare l’associazione alle classi di farmaci, e il loro meccanismo d’azione.

Fondamentali premesse:

- nelle cellule cardiache il potenziale di riposo è particolarmente basso: -90mV
- il livello del potenziale non è un dato fisso, ma dipende dal movimento degli ioni secondo il gradiente chimico ed elettrico.

A creare questa condizione intervengono una serie di sistemi tampone, specialmente intracellulari elettronegative e la pompa sodio potassio ATPasi, più ogni altro scambiatore elettrogenico che la cellula possiede.

Date le caratteristiche della cellula si rileva che il **sodio** ha il potenziale di equilibrio a +60mV.

Il **potassio** avrebbe un potenziale di equilibrio elettronegativo, come nelle cellule nervose, ma nel cuore è complicato perchè c'è sempre una corrente sempre attiva, per cui il suo potenziale di equilibrio dipende dalla concentrazione esterna dello ione; quindi **a 4mM, concentrazione normale, si ha che il potenziale di equilibrio è -94mV**, il potassio è attirato verso l’interno, **mentre a 10mM** (esempio di situazione patologica di concentrazione di K+ nell’ambiente pericellulare quando la cellula scarica ripetutamente) **il potenziale di equilibrio va a -70mV**. <u>Quindi afflussi ed efflussi del potassio sono quindi strettamente dipendenti dallo stato di attivazione della cellula e dalla concentrazione circostante del potassio</u>.

La cellula cardiaca è attraversata da diversi tipi di corrente, ognuna delle quali ha caratteristiche, potenziale d'azione e velocità proprie (slide 2, lezione 9):

- il sodio 'parte' a un valore soglia di -60-70mV e rapidamente cala, salvo per una piccola componente che dura a lungo;
- il calcio presenta canali T ed L, i T soprattutto nel nodo del seno, mentre nel NAV e nelle fibre contrattili sono di tipo L, e regolano una serie di correnti sensibili al calcio quali: transiente verso l'esterno(***transient outward*);** rettificante, cioè che rettifica il potenziale portandolo verso il riposo (***delayed rectifier***).
- Le correnti al potassio si distinguono in tipo lento, rapido, ultrarapido, sensibile al calcio, etc.
- si aggiungono corrente al cloro
- corrente dello scambiatore Na+ Ca2+
- corrente dalla NaK atpasi.

L'insieme di queste correnti da forma a un potenziale d'azione caratterizzato da una fase 0 di depolarizzazione rapida, seguita da un plateau dovuto all'ingresso di ioni calcio, solo parzialmente bilanciato dall'uscita di ioni potassio. Allo scemare del flusso di calcio l'uscita di potassio persiste portando l'interno elettronegativo, fino a un recupero talvolta iperpolarizzante, in cui è implicata delayed rectifier. In alcune cellule esiste una fase 4, dove il potenziale di riposo non si mantiene, e la cellula depolarizza automaticamente grazie a un corrente specifica che sarà trattata più avanti

Proprietà dei canali (*dalla slide 3*)

Per quanto riguarda i canali del sodio il passaggio da apertoattivato a chiusoinattivato avviene in circa 1ms, tempo comunque sufficiente a permettere l'ingresso di ioni sodio che tendono a portare la cellula verso un potenziale positivo assicurando così la fase 0.**Maggiore è il numero di canali al sodio contemporaneamente attivati e più ripida sarà la curva in fase 0.**Questa proporzione è fondamentale perché dall'ampiezzae dalla velocità della fase 0 dipende la conduzione dello stimolo alle cellule vicine nonché la velocità di conduzione. Quindi più alta e più ripida è la curva in fase 0, proporzionalmente al numero di canali attivati e al tempo che questi stanno aperti, più alta la velocità di conduzione. Il passaggio dallo stato inattivato allo stato attivabile è voltaggio dipendente, quindi la cellula deve recuperare il potenziale di riposo *(il prof. dice d'azione, ma credo si sia sbagliato)* per poter reclutare nuovi canali Na+.

I **canali del sodio** non sono attivabili prima dei – 50mV, per questo il numero di canali attivati dipende anche dal potenziale in cui la cellula si trovava prima di essere attivata. Dai grafici (*della slide 5)* si nota come a -80mV siano tutti disponibili, man mano che si sale il numero diminuisce, il che significa che se un potenziale arriva sulla cellula, quando questa non ha ancora recuperato il suo potenziale di riposo, il numero di canali disponibili sarà inferiore, quindi il potenziale più piccolo. Per l'esattezza ci sarà una media di disponibilità inferiore, con singoli canali più o meno pronti all'attivazione, se il tempo con cui si attivano è invariabile, questo comporta che oltre che più piccolo il potenziale sia anche più lento, diminuendo così la velocità di conduzione.

Più complesso è il discorso per quanto riguarda i **canali del potassio** per la presenza di diverse correnti. (*slide 6*) Particolarmente importanti per quanto riguarda le aritmie sono i canali del potassio calcio-dipendenti che mantengono il plateau. Infatti con i farmaci possiamo andare a modificare la velocità di conduzione alterando la funzionalità dei canali. ES: se prolunghiamo la fase di salita di delayed rectifier tramite l'uso di farmaci provocheremo un prolungamento del periodo refrattario rendendola cellula insensibile agli stimoli per il tempo desiderato.

I punti su cui il prof. indirizza sono

1. conduzione tra cellule
2. capacità della cellula di rispondere in funzione del tempo

Entrambi paradigmi fondamentali per lo studio degli antiaritmici.

Solo citata la tabella della slide 7.

Slide 8. Veloce riepilogo: nelle **cellule del NSA e del NAV i canali del sodio sono pochi**, la fase 0 non è guidata dal sodio, ma dal calcio e dal potassio, e segue un andamento a campana; osservazioni importanti se si intende andare ad agire sulla conducibilità; <u>servirà andare ad agire sui canali calcio per ottenere un effetto bradicardizzante.</u>

Le cellule in queste due strutture sono modulate dall'adrenalina in senso verticale (aumento d'intensità della corrente depolarizzante) e dall'acetilcolina in senso orizzontale (uscita di ioni potassio, contrasta entrata di ioni sodio).

Atrio. (*slide 9*)

Pochi canali al sodio. Potenziale d'azione breve a causa di corrente al potassio $I_{TO}0$ di tipo transient iniziale, modulata da Ach, che rende più debole la contrazione della cellula atriale rispetto a quella ventricolare (avendo meno tempo per depolarizzarsi entra meno calcio). Nel nodo del seno e nel NAV si osserva la presenza di una particolare corrente depolarizzante in fase 4 dovuta a canali peculiari, sensibili ai nucleotidi ciclici che si aprono in fase di iperpolarizzione. L'adrenalina li rende più efficienti tramite la produzione di cAMP (non è un segnale di fosforilazione ma un contatto diretto del nucleotide con il canale). **Nel NSA manca inward rectifier** che rappresenta un elemento stabilizzatore per le altre cellule del cuore provvedendo a rendere meno eccitabile la cellula, e impedendo durante sforzi (stimoli ravvicinati) di andare in aritmia.

Ventricoli (*slide 10*)

<u>Nel ventricolo il p.d.a. ha lunga durata.</u> Importante rilascio di calcio tramite il recettore per la rianodina. Intervento dello scambiatore sodiocalcio (3Na, 1Ca) per riequilibrare la cellula. Il rilascio

così imponente di calcio può infatti causare la comparsa di correnti depolarizzanti ‘fuori posto’; (riferimenti a lezione precedente) esistono antiaritmici atti a limitare l’abnorme entrata di calcio; in particolare in situazioni di insufficienza cardiaca che comportino un afflusso aumentato di calcio, compensatorio a una diminuita forza contrattile.

Impulso (*slide 11)*

L’impulso nasce nel NSA, grazie a corrente If depolarizzante, che fa superare la soglia, e si propaga cellula-cellula grazie alle giunzioni tra miocardiociti tutti collegati in serie da gap junction (molto meno rilevanti i collegamenti trasversali, ma comunque presenti). È una **conduzione anisotropa**, cioè prevede direzione preferenziale. Possono esistere fenomeni di ritorno. Nel NAV avviene un rallentamento, che fisiologicamente serve a dare il tempo al ventricolo di riempirsi adeguatamente, modulabile dal sistema vagale, diviene particolarmente rilevante in alcune patologie aritmiche (fibrillazione e flutter atriale) in cui l’atrio finisce con l’avere una attività pacemaker sregolata portando la frequenza cardiaca a 180200 battitimin a riposo. **Il NAV serve a tamponare l’eccesso di stimoli**. Aritmie di origine atriale sono per questo trattate con il blocco del NAV, creando poi un nuovo pacemaker ventricolare. L**a velocità diminuisce nel NAV anche in virtù della pendenza scarsa della sua fase 0, indice di una depolarizzazione lenta, lo stimolo riprende poi velocità nelle Purkinje.** L’impulso è quindi in grado di essere regolato a più livelli.

Refrattarietà: importantissima per determinare la capacità di conduzione della cellula e inversamente correlata alla capacità di questa di reagire allo stimolo. Nella stragrande maggioranza delle cellule (Purkinje, fascio di His, cellule del ventricolo e in parte quelle dell’atrio) la refrattarietà dipende dall’eccitabilità dei canali al sodio (fase 0) che seguono un andamento aperturachiusurainattivazione in relazione al potenziale cui sono sottoposti; il loro ‘recupero’ è dovuto quindi al recupero del potenziale di riposo, solo quando la cellula ha recuperato completamente sarà in grado di dare uno stimolo uguale al primo e quindi la velocità è contenuta. I canali al calcio hanno la caratteristica di essere lenti, e rimangono inattivi anche in cellula ripolarizzata, la loro presenza pregnante nel NAV contribuisce al fenomeno di rallentamento fisiologico di cui prima.

Solo citata la tabella (slide 13). Tutti i farmaci antiaritmici causano aritmia. ES la digitale

Meccanismi aritmogenici

Un tessuto ischemico manca di ATP, quindi non può mettere in funzione la pompa NaK, il potenziale di riposo delle cellule non sarà dunque -90mV, ma più positivo, se gravemente colpite quest’ultime saranno anche carico di calcio, e il loro potenziale sarà nell’ordine di -10-20mV, e non ci sono i mezzi necessari alla ripolarizzazione. La zona ischemica rappresenta quindi un nucleo di cariche positive all’interno di un terreno negativo, è un po’ come un cavo di corrente in un tessuto. Come attrattore di cariche negative il tessuto ischemico può depolarizzare le zone circostanti, generando così un fenomeno aritmico. Una delle cause di aritmia è quindi la presenza di una porzione di tessuto elettricamente diversa dal territorio circostante. Una situazione simile può essere

dovuta a mancanza di ossigeno, per esempio, o a porzioni di tessuto che, parzialmente danneggiato, non hanno la stessa capacità di recupero del tessuto circostante; l'approccio farmacologico deve mirare a far sì che questo non crei problemi. L'aritmia può essere dovuta a eventi di tipo ischemico che rallentano o bloccano lo stimolo di conduzione causando il fenomeno del rientro (cambio di direzione dello stimolo) (*a causa dell'audio disturbato non è chiaro a quale immagine stia facendo riferimento, parla di stimoli che rallentano e riprendono o che rallentano e si bloccano NdR).*

Esempio per definire le diverse situazioni di blocco totale allentamento. Immaginare lo stimolo come un camion che esce di strada e va a finire contro un fienile, la sua velocità viene smorzata dalle balle di fieno, e infine si ferma contro il muro senza riuscire a sfondarlo (**blocco**); si immagini ora una situazione analoga in cui il camion che arrivi nella direzione opposta, che colpisca prima il muro, sfondandolo e poi riesca con facilità a passare attraverso le balle (**rientro**).

Se lo stimolo arriva da una zona sana può avere intensità sufficiente a passare oltre la zona danneggiata, se all'interno di questa la velocità di conduzione è a tal punto diminuita da dare tempo al territorio circostante di ripolarizzarsi, all'uscita dal tessuto danneggiato l'impulso andrà a rieccitare le cellule causando evidenti modificazione nell'ECG, è il **fenomeno del rientro** che caratterizza le extrasistoli.

Altro caso: la capacità di ripolarizzazione della cellula che riceve lo stimolo è aumentata. Anche se il danno non è di per sé capace di rallentare lo considerevolmente lo stimolo il circuito ritorna in funzione perché la cellula a valle è più facilmente rieccitabile.

Possibilità d'intervento

- Posso aumentare la velocità di conduzione evitando il fenomeno di rientro a'gatto che si morde la coda', facendo sì che lo stimolo esca dal tessuto danneggiato quando questo è ancora insensibile, per esempio tramite adrenalina, (un cuore danneggiato tende alla bradicardia);
- oppure correggo il funzionamento dei canali al sodio; allungare il più possibile il periodo refrattario, in questo modo lo stimolo in ritardo non trova un terreno di conduzione adeguato.

Se si vuole andare ad agire sulla durata del potenziale d'azione, quindi fondamentalmente sui canali del potassio esiste una classe di antiaritmici specifici per i canali del K, se invece si è interessati a modificare la velocità di conduzione si agisce sui canali del sodio. (*tabella slide 13)*

Aumento dell'automatismo nel tessuto di conduzione (*slide 14*) si osserva in situazioni che accelerano la fase 4 o con adrenalina, (l'argomento sarà ripreso in relazione alla terapia con diuretici e alla massiccia perdita di K ad essi associata, la prossima lezione); se invece vogliamo lavorare sui muscarinici basta usare dei bloccanti del vago.

Il prof. si sofferma poco sulla slide 15 e 16:

- esistono forme di aritmia che compaiono subito dopo la depolarizzazione, che sono legate a correnti elettrogeniche, e dovute allo scambiatore, sono frequenti in pazienti con scompenso

cardiaco e trattate con digitale (DAD, delayed after depolarization); EAD: early after depolarization;

- fenomeno di rientro, il più importante, poiché legato alla sindrome di Wolf-Parkinson-White in cui si osserva una via accessoria di passaggio del segnale dagli atri ai ventricoli che può divenire zona di rientro e generare tachicardie (viene risolto con la chirurgia).

Approccio farmacologico alla patologia aritmica

Innanzitutto identificare il meccanismo patogenetico. *(slide 19)* Se alla base della patologia c'è un problema di generazione di potenziale abnorme, vedi extra-sistole, oppure un automatismo ectopico (non nel NSA né nel NAV), si andrà a intervenire sulla fase 4, sui canali del sodio, andando ad aumentare il potenziale diastolico massimo oppure aumentando la durata del potenziale d'azione. Il fenomeno del rientro su base funzionale, può essere trattato con farmaci che modificano la voltaggio dipendenza in fase di recupero, dando farmaci che fanno riattivare i canali a potenziale più basso.

È necessario rendere quanto più lungo possibile l'incapacità della cellula di rispondere a un nuovo stimolo*;* in linea di massima bisogna rendere la cellula danneggiata incapace di alterare il funzionamento di quelle sane, far in modo di spegnere i tessuti che rispondono male per proteggere quelli che funzionano bene.

Questo spiega perchè gli antiaritmici siano contemporaneamente aritmogenici, infatti vanno ad agire su tutti i canali, l'intento è quello di spegnere il più possibile le cellule danneggiate, contando sul fatto che in quelle sane si avrà un più lieve spostamento dell'equilibrio. Per allungare il periodo refrattario senza ridurre velocità di conduzione si agisce inibendo canali al potassio, questo mi permette di far arrivare lo stimolo abnorme su un terreno refrattario.

È importante anche sapere come il farmaco va per esempio a bloccare il canale, in particolare per il Na, se si impone un blocco permanente si otterrà una canale sempre inattivato, ed è quello che succede con le anestesie locali in cui il farmaco blocca l'entrata del Na+ nella sinapsi del terminale nocicettivo. Molti antiaritmici sono derivati da anestetici, tuttavia nel cuore non posso bloccare completamente il potenziale d'azione, ma si legano quando il canale è attivato, quindi dopo che è entrato in funzione viene bloccato; il farmaco ne impedisce la riattivazione e questo permette di selezionare tessuto ischemico da normale (*registrazione disturbata)* ed è questo il meccanismo alla base di nuovi antiaritmici.

Classificazione classica antiaritmici (*slide 23*) :

- **Classe 1**: bloccano canale Na
- **Classe 2**: alcuni beta bloccanti
- **Classe 3**: prolungamento potenziale d'azione per blocco canali K
- **Classe 4**: famosi verapamil e ditiazem, agiscono su canali del calcio, la cellula ischemica viene silenziata. Usati anche nell'infarto perchè nell'infarto le cellule cardiache funzionano male e quindi nelle loro correnti il Na ci va poco, gli stimoli vanno avanti male ma grazie ai canali del calcio, i calcio-antagonisti spengono questo segnale perchè è meglio che non ci sia perchè può dare scompenso.

I farmaci di classe 1 sono ulteriormente suddivisi in tre categorie, all'epoca della suddivisione non si capì del tutto il perché alcuni fossero utili nelle aritmie atriali, altri nelle tachicardie ventricolari, ora i meccanismi sono più chiari grazie alla biologia molecolare, sono:

- **1a**: più lenti 1-10 s *(è costante dei tempi di dissociazione non il tempo che rimagono attaccati, quello è dell'ordine di ms)*
- **1b**: tempo di dissociazione veloce 1s si legano e staccano continuamente
- **1c**: molto lenti costante di dissociazione 10 s restano attaccati più a lungo, le cellula è bloccata.

I numeri sono solo indicativi in quanto il tempo di recupero può variare, è voltaggio dipendente, come anche la durata del blocco da farmaci.

L'argomento è complesso, l'unico banalizzabile è l'azione sui canali del calcio: non potendo introdurre calcio la cellula è silenziata, si fa in modo che la cellula ischemica consumi meno ossigeno.

La tabella alla slide 24 da un'idea della grande complessità di effetti degli antiaritmici (si noti che non è suddivisa in classi). L'efficacia clinica è spesso dovuta a più di un effetto.

Bloccanti canali del Sodio

Farmaci di classe 1: lidocaina, flecainide, chinidina, tra gli effetti abbiamo riduzione della soglia di eccitabilità, occorre maggiore depolarizzazione, il che 'spegne' il focus aberrante (n.b. se dovete defibrillare un paziente in terapia con antiaritmici di classe uno ricordare che c'è una soglia di depolarizzazione più alta). Diminuisce velocità conduzione nei tessuti, e questo non è utile nello spegnere eventuali circuiti di rientro, però così facendo diminuiamo fase 0 (*audio molto disturbato).* Non si riesce contemporaneamente a migliorare velocità di conduzione e proprietà elettriche della cellula (si osserva aumento refrattarietà, vedi slides 25-26). La flecainide, che ha periodo di recupero abbastanza lungo, prolunga il periodo QRS, cioè il periodo refrattario; accanto a una diminuita velocità di conduzione si ha aumento del periodo refrattario e quindi un cuore rallentato (non *chiaro).* La flecainide si usa per ritmi normali; lidocaina invece ad elevata frequenza. La tossicità dei bloccanti canali del sodio è legata a rallentamento della conduzione, frequente con chinidina, che presenta sia attività di rallentamento che vagolitica, per cui aumenta la velocità nel NAV. Il NAV tende quindi a condurre più stimoli al secondo (per esempio in fibrillazione atriale), generando tachicardia.

Bloccanti dei canali per il potassio (slide 28)

Tendono fondamentalmente a prolungare la durata del potenziale d'azione. La loro tossicità si espleta nella comparsa di aritmia a torsione di punta, un'aritmia particolare senza gradi (?); da notare che i canali del K sono modificati dagli estrogeni per cui questa aritmia è più frequente nelle donne.

I canali del calcio vengono liquidati come già fatti.

Bloccanti dei recettori beta adrenergici

Diversa da normali beta-antagonisti. Il propanololo è considerato antiaritmico perché al blocco delle ‘azioni beta’ classiche aggiunge alcuni effetti quali aumento del periodo PR, prolungamento della durata del potenziale d’azione e del periodo refrattario del NAV, perché agisce anche sulle correnti di sodio(?) e potassio.

I beta bloccanti hanno effetto antiaritmico poiché

- il sistema catecolaminergico è aritmogenico, è distribuito in modo disomogeneo sul tessuto di conduzione e sul ventricolo;
- accorciano potenziale d’azione, modificano quindi la velocità di conduzione, aumentano il consumo di Oâ,,;
- vanno a influenzare tutte situazioni di aritmia di origine ortosimpatica.

Paradigmi generali in clinica:

1. presenza o meno di scompenso;
2. presenza di infarto;
3. aritmia sopra o sottoventricolare,

Alcuni farmaci importanti:

Adenosina: usato ‘come il formaggio sulla pasta asciutta’, nella aritmia sopraverntricolare da rientro (la più comune). (E' considerato come antiaritmico al di fuori delle 4 classi assieme a magnesio, potassio, digossina) ES. cuore scompensato: atri si presentano dilatati e sottili, grossi quasi quanto ventricoli, i tempi di conduzione sono molto lunghi, perdita del corretto periodo di refrattarietà, fibrillazioneflutter (150-240 battiti al minuto), può incidere o meno sull’attività ventricolare; il NAV si comporta come freno sicuro.

Amiodarone: antiaritmico di classe 3, simile a ormone tiroideo. Meccanismo simile a classe 1, forte inibitore automatismo. Effetti avversi: fibrosi polmonare e interferenza con attività tiroidea, talvolta costringe i pazienti in terapia ad assumere tiroxina e a fare controlli sul funzionamento della tiroide.

Disopiramide: classicamente di classe1. Così anche la **flecainide** che presenta tempo recupero molto lungo, blocca principalmente correnti Na, ma anche Ca e K; usata per mantenimento ritmo sinusale.

Lidocaina: usato come farmaco d’emergenza per prevenire insorgenza di tachicardia ventricolare, ora non più usata in modo esteso dati seri rischi e tossicità.

Procainamide: analogo della chinidina, quindi di classe 1, blocca per tempo intermedio i canali del calcio e del sodio aperti, usato in aritmie sopra-ventricolari.

Propafenone: mantiene ritmo sinusale in pazienti con tachicardia sopraventricolare e onda P abnorme.

Chinidina: è un classico e lo lascia a noi

Sotalolo: beta bloccante; come procainamide prolunga durata potenziale d'azione, è usato in tachicardie ventricolari. Può causare torsione di punta e EAD, abbassamento concentrazione K, accompagnato a diuretici.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 18/3/2013 (1)

Lezione 18/03/2013

Sbobinatore: Brioschi Andrea

Revisore: Miatello Chiara.

Farmacologia – Prof. Fumagalli

[*L'inizio della registrazione è disturbato: riepilogo rapido dell'anatomia del rene, ndr.*]

Le diverse parti funzionali del rene si trovano dentro la corticale o dentro la midollare. L'unità funzionale del rene è il nefrone che è costituito da un glomerulo e da una serie di tubuli (glomerulo, tubulo contorto prossimale, tratto discendente dell'ansa di Henle che poi torna indietro nello stesso punto da cui è nata formando il tubulo contorto distale, che confluisce infine nei dotti collettori): questo sistema di tubuli nasce in corticale, per scendere in midollare e risalire in corticale, e ancora ridiscendere in midollare.

L'urina si forma attraverso un sistema capillare atipico situato tra due arteriole, chiamato glomerulo. L'urina viene filtrata: il glomerulo nasce dallo "sfiancamento" dell'arteriola afferente che si sfiocca in tanti capillari, i quali convergono in un'arteriola efferente e giocano un ruolo fondamentale nella formazione della pre-urina, perché questi capillari sono fenestrati e circondati da una lamina basale che impedisce alle proteine del sangue di uscire. Le cellule endoteliali sono intimamente connesse con quello che si chiama mesangio, cioè l'epitelio della capsula di Bowman (una sorta di "colabrodo", il fiocco dei capillari glomerulari), dotato di podociti, prolungamenti che si vanno a inserire a livello capillare e così regolano la capacità filtrante.

La filtrazione è determinata da tutta una serie di gradienti pressori: la pressione a livello dell'arteriola afferente presenta la pressione idrostatica afferente di uscita contrastata dalla pressione oncotica delle proteine del sangue che trattiene (*riferito alla pressione oncotica, ndr*)

l’acqua, la somma/sottrazione di questi diversi gradienti di pressione positivi/negativi (*si riferisce al segno delle pressioni a seconda che portino a filtrazione o riassorbimento, ndr*) determina il valore di pressione di filtrazione netta che generalmente è dell'ordine di 10 mmHg. (*Nel caso in cui diminuisca, ndr)* Diminuisce il contenuto di proteine, l'acqua tende a uscire dai vasi e formare edema a livello renale, tendendo a formare più urina.

(*Quando, ndr*) Si stringe l'arteriola efferente e si allarga l'afferente, la pressione idrostatica a livello capillare aumenta; (*quando, ndr*) al contrario, si stringe l'afferente e si allarga l'efferente, la pressione cala; se entrambe vanno incontro a vasocostrizione, (*frase incomprensibile: penso volesse dire che non è possibile, ndr*).

La filtrazione glomerulare riguarda 120 ml di sangue filtrato, si formano 125ml di acqua che sono circa 1/100 del volume extracellulare. La forza di filtrazione è data dalla differenza tra la pressione idrostatica e la pressione oncotica. Possiamo avere una riduzione della filtrazione glomerulare nella malattia reumatica con componente infiammatoria a livello del glomerulo (impedendo o bloccando la sua permeabilità) oppure determinata dalla stenosi dell'arteria renale con insufficiente flusso renale.

Molti degli anti-ipertensivi, col fatto che riducono la pressione, finiscono anche col ridurre la pressione di filtrazione renale, cosa che potrebbe rappresentare un effetto indesiderato. Le catecolamine, invece, aumentano la filtrazione renale: non sono classicamente usate, tranne la dopamina, se non in situazioni di eccessiva caduta di pressione di filtrazione per cui viene a mancare la produzione di filtrato glomerulare (tale situazione viene detta blocco renale).

Vi è una stretta relazione tra la disfunzione delle arterie e l'ambiente capillare renale poiché, al di là della rete capillare del glomerulo, l'arteriola efferente si sfiocca e forma una rete capillare intorno al tubo dello stesso glomerulo. La stretta relazione anche anatomica tra la costituzione dei vasi e il decorso del nefrone è molto importante, perché si formano 125 ml/min di acqua e nello stesso minuto si forma solo 1 ml scarso di urina, per cui si recupera quasi il 100% di ciò che è stato filtrato (124 ml si riassorbono). Questo filtrato composto d'acqua, sali ecc. viene riassorbito a livello tubulare in modo selettivo, tranne ciò che deve essere scartato: quindi il tubulo riassorbe solvente e soluti, selettivamente, ed eventualmente butta fuori ciò che non serve con attività di escrezione; ciò che viene riassorbito deve tornare in circolo ed è questo il motivo della stretta relazione tra nefrone e sistema vascolare.

Tutto ciò ha un peso energetico: il rene consuma circa il 7% dell'apporto energetico, nonostante il suo peso riferito al peso totale del corpo sia inferiore al 5%; quindi è un organo iperattivo. Si ricorda che il rene è uno di quegli organi "protetti", cioè quando cala la pressione il flusso viene mantenuto costante (autoregolazione come nel cuore e cervello).

Questa grande attività di riassorbimento deve portare a una composizione ionica molto simile a quella del plasma: nel plasma lo ione più abbondante è il sodio, il trasporto di questo dalla pre-urina al sangue è la forza trainante del riassorbimento degli altri sali e dell'acqua. Mantenimento di una normale concentrazione di sodio intracellulare: il sodio è presente nella pre-urina in abbondanza (perché è uscito dal plasma) e la cellula tubulare deve riassorbirlo, quindi lo ione entra nella cellula e viene espulso nell'interstizio dal versante basolaterale per opera della pompa sodio-potassio ATP-asica (pompa in isoforma α1 non sensibile ai glicosidi radioattivi, diversa dalle isoforme α2/α3 del cuore).

[*Riepilogo funzioni tubulari, ndr*]

La composizione della preurina deve essere simile, se non del tutto uguale, a quella del plasma: la maggior parte del riassorbimento avviene attraverso pompe, trasportatori, canali e vari meccanismi che sfruttano l'esistenza dei gradienti ionici e tra questi meccanismi, per quanto riguarda l'acqua, il grosso del recupero svolto attraverso un flusso convettivo che recuperata acqua attraverso il recupero di Sali (sempre circondati da una "nuvoletta" di acqua). Esistono anche canali specifici per l'acqua: le acquaporine, modulate dall'aldosterone (meccanismo specifico di passaggio dell'acqua). Inoltre acqua e ioni entro certi limiti passano, sempre per flusso convettivo, intercellularmente a livello delle giunzioni cellulari (tight junction): tale flusso convettivo avviene soprattutto a livello della midollare, in quanto ha nell'interstizio molti sali ed è una struttura ipertonica (che quindi "risucchia" osmoticamente acqua).

La midollare è proprio la zona attraverso cui passano i dotti collettori: da questo riassorbimento dipende anche la stretta relazione esistente tra tubuli e vasi, questi ultimi disposti attorno ai tubuli e pronti a portarsi via l'acqua e parte dei sali, lasciando però un ipertono salino a livello midollare. Una parte del passaggio avviene per diffusione semplice: questo succede per sostanze lipofile, come alcuni farmaci lipofili che filtrarti vengono così recuperati (ed essendo filtrati e riassorbiti più volte, sono più persistenti all'interno del nostro organismo). Al contrario i farmaci idrofili, una volta filtrati non rientrano più: questa loro eliminazione è alla base dell'eliminazione renale di sostanze tossiche (normalmente ingerite con la dieta) dal nostro organismo; esse normalmente sono liposolubili altrimenti non entrerebbero all'interno dell'organismo e il metabolismo è quello strumento di difesa ne presente l'eliminazione, rendendoli meno lipofili e permettendone quindi l'eliminazione da parte del rene.

Vi può essere una diffusione tra membrane mediata da canali, attivati da diversi sistemi, oppure una diffusione fatta da trasportatori specifici (es. zucchero trasportato da GLUT-4). Tra le pompe di trasporto, i sistemi simporto-antiporto sfruttano il gradiente di uno ione per portarne un altro (simporto: stessa direzione - antiporto: direzioni opposte; il sodio entra e porta fuori potassio ecc… *spiegazione immagine delle pompe*).

L'aumento dell'acqua può avvenire per via transcellulare (acquaporine) o per via paracellulare attraverso le giunzioni serrate.

Per quanto riguarda i composti organici, alcuni sono trasportati dal loro carrier facilitativo (es. zuccheri e amminoacidi); ci sono vari trasportatori per composti organici acidi (in numero di 9 per sostanze acide, 5 per le basi) e il loro funzionamento è legato alla pompa sodio-potassio ATP-asica con un coinvolgimento secondario o terziario (es. il trasporto del chetoglutarato viene utilizzato come scambio in antiporto per la diffusione facilitata-secrezione di un acido o di una base).

Generalmente il fosfato viene recuperato a livello prossimale attraverso simporto con il sodio, inibito dal paratormone.

Le funzioni dei diversi tratti del nefrone sono diverse, perché ciascuno possiede un proprio corredo di trasportatori ionici: in particolare, nel primo tratto del tubulo prossimale avviene la stragrande maggioranza del riassorbimento di acqua e zucchero, di buona parte del riassorbimento delle basi che fanno da tampone (ione bicarbonato) e della secrezione di idrogenioni che rendono l'urina acida. Negli altri tratti avviene un "lavoro" più fine, cioè recuperano molta meno acqua perché il grosso è già avvenuto a livello prossimale, ma hanno funzioni precise: per esempio, tra l'ansa di Henle e il tratto ascendente si osservano completa impermeabilità all'acqua e permeabilità ai sali (manca il flusso convettivo), che rende la midollare ipertonica e capace di effettuare il flusso convettivo nel tratto permeabile dell'ansa di Henle, nel tratto discendente e nei dotti collettori (dove

appunto avviene l'ultimo riassorbimento di acqua); un alterato funzionamento di questo tratto modifica la concentrazione salina nella midollare e quindi la funzione renale.

Poiché i diuretici sono fondamentalmente antagonisti-inibitori funzionali dei trasportatori, avremo diuretici che sono selettivi per un determinato tratto del nefrone su cui è presente uno specifico trasportatore: diuretici dell'ansa, diuretici tiazidici che sono molto attivi nel tubulo contorto distale, risparmiatori del potassio (attivi nel collettore); farmaci che aumentano il flusso natriuretico sono i diuretici.

In seguito ad aumento del flusso urinario e natriuresi, si elimina urina e sodio (la cui concentrazione è pari a quella del plasma, quindi viene prevalentemente perso e generalmente è in accoppiamento con il cloro); l'uso dei diuretici è per tutte quelle situazioni in cui si vuole una riduzione dei liquidi extracellulari con perdita di NaCl. Esiste un bilancio tra assunzione ed escrezione di sodio: diuretici fanno perdere acqua (ma anche peso corporeo) e fanno perdere sodio aumentandone l'escrezione, ma tale risposta svanisce per adattamento (fenomeno noto come “freno diuretico”). Il freno diuretico è dovuto a diversi meccanismi tra cui l’attivazione simpatica e il sistema renina-angiotensina: ciò spiega perché deneralmente ace e inibitori diuretici si somministrano assieme (la risposta del diuretico tende a svanire nel tempo per attivazione del sistema renina-angiotensina che invece è inibito dall'ace inibitore).

La riduzione della pressione e della pressione di natriuresi sono un meccanismo di compenso attuato per ridurre la pressione di filtrazione glomerulare e quindi la formazione di urina. Ci possono essere modificazione dell'azione dei trasportatori, ma soprattutto più frequenti sono le alterazioni dei peptidi natriuretici che sono un importante elemento di regolazione della funzione renale: alcuni di questi sono prodotti dal cuore che sente variazioni del suo carico e quindi invia segnali al rene per regolare in senso positivo o negativo il volume di sangue attraverso la natriuresi; lo stesso lo sente il cervello. Solo ora cominciano ad essere disponibili farmaci che agiscono attraverso questa via.

Farmaci si distinguono per dove agiscono: farmaci attivi a livello del tubulo contorto prossimale (sono gli inibitori dell'anidrasi carbonica e diuretici osmotici), farmaci attivi a livello dell'ansa ascendente (sono i diuretici ad alto tetto, es. Asix), farmaci attivi a livello del tubulo contorto distale (sono i tiazidici), farmaci attivi sulla parte finale del tubulo dei dotti collettori (sono classificati come risparmiatori di potassio). Mentre i diuretici ad alto tetto modificano in modo sostanziale la diuresi, i farmaci tiazidici sono più blandi nel loro effetto diuretico ma accompagnano una riduzione delle resistenze periferiche. Questo fa si che i diuretici ad alto tetto siano i farmaci di prima scelta nelle situazioni in cui c'è edema e forte aumento di volume dei liquidi extracellulari, mentre i tiazidici sono i farmaci di elezione nelle terapie che mirano alla riduzione della pressione (quindi riduzione del volume del sangue).

Quando si fa diuresi si butta fuori Na, la perdita di Na è necessariamente associata a una perdita di K: quindi per effetto collaterale tutti i diuretici fanno perdere K, da ciò si comprende l'importanza dei diuretici attivi a livello dei dotti collettori e nel tratto distale del tubulo contorto di 2° ordine (i risparmiatori di K).

I vari tratti del nefrone hanno farmaci specifici di azione: spiegazione tratto per tratto.

Tubulo contorto prossimale: tratto isoosmotico, si trova nella corticale e in esso si recupera il 75% dell'acqua, è ricchissimo di capillari che portano via l'acqua riassorbita dalle cellule del tubulo. Vi sono trasportatori presenti a livello della membrana apicale che sono di interesse farmacologico, tra cui lo scambiatore Na-idrogenioni, e la funzione di questa porzione è di recuperare zucchero, acidi e

basi e di fare il pH delle urine. Il pH delle urine serve perché molti composti sono dei carrier di eliminazione: l'ammoniaca è altamente liposolubile, attraversa la membrana senza problema e per renderla escreabile bisogna trasformarla in sale d'ammonio, il quale viene escreto e con sé porta pure un idrogenione ottenuto attraverso questo scambiatore. Sempre nel prossimale, vi è il trasporto di acidi e basi deboli: la maggior parte dei diuretici vengono anche secreti da tali trasportatori di acidi e basi deboli. Nella membrana baso-laterale si trova la pompa Na-K e anche il trasportatore Na-bicarbonato, che trasporta 3 molecole di bicarbonato in cambio di 1 sodio: i diuretici che interessano questa zona sono gli osmotici e gli inibitori dell'anidrasi carbonica (diuretici piuttosto scarsi).

I diuretici osmotici sono rapidamente filtrati, inerti e non riassorbiti a livello tubulare Il glucosio è una tipica sostanza osmotica che viene riassorbita dal suo trasportatore: se la quantità di zucchero nel sangue è troppo alta, il trasportatore non riesce a legarlo tutto, quindi lo zucchero rimane nella pre-urina e siccome è osmotico si tira dietro acqua. Infatti, la parola diabete significa "fare più urina" e, se il motivo è lo zucchero, si aggiunge il termine "mellito" (dolce) che lo distingue dal "diabete insipido" dovuto a difetti del controllo ormonale dell' ADH.

Si ritiene che i farmaci osmotici più che interferire con le funzioni del tubulo contorto prossimale, interferiscano con quelle dell'ansa di Henle: per quanto riguarda l'effetto sulla diuresi, sembra che il meccanismo sia legato all'aumento del volume plasmatico e alla riduzione di viscosità ematica e di rilascio di renina, che causano un aumento del flusso renale e quindi estrazione di cloro e urea, wash-up della midollare da cui (siccome diventa meno ipertonica) si perde pH. Il meccanismo diuretico non è chiaro.

I diuretici osmotici hanno importanti effetti emodinamici renali: aumentano la filtrazione renale, aumentano la pressione renale senza aumentare più di quel tanto il filtrato glomerulare (rappresenta uno dei pochi strumenti a nostra disposizione nel trattamento dell'insufficienza renale acuta, soprattutto a quel che segue interventi cardiochirurgici, traumi, ustioni, trasfusioni e situazioni che portano a grave riduzione del volume di sangue), trattengono acqua ricreando un certo volume di plasma. La funzione dei diuretici osmotici più che essere renale, è legata alla regolazione del volume plasmatico: quando si ha perdita di volumi di sangue, bisogna anche ripristinare la pressione oncotica legata alle proteine plasmatiche andate perse (es. mannitolo).

Gli osmotici vengono usati anche nella sindrome da dialisi, nell'edema cerebrale post-traumatico (usato preferibilmente glicerolo e mannitolo stando attenti non ci sia un'emorragia cerebrale in atto, altrimenti la sostanza oncotica si accumula nello spazio extracellulare e aggrava l'edema traumatico intracerebrale), nel glaucoma (patologia del bulbo oculare con aumento della pressione del liquor, il valore oncotico aumentato del plasma riduce la filtrazione del plasma e quindi aumento pressione nel liquor). La tossicità nell'insufficienza cardiaca che è già caratterizzata da un'iperdimensione del volume circolante: l'aggiungersi di sostanze oncotiche aggrava la situazione, dove mal di testa, nausea, vomito sono dovuti all'insufficienza della concentrazione di sodio, causata dalla diluizione ematica. Questi sono gli stessi sintomi che si hanno nei corridori di maratona che bevendo molto (soluzioni a basso contenuto di Na), secernono una gran quantità di sudore, quindi alla fine della gara sono natriuremici (maggiore causa di morte in questi soggetti).

Se un farmaco è dato per sbloccare il rene e aumentare la formazione di pre-urina, e se questo è eccessivo, si può avere un effetto diuretico imponente, disidratazione e ipernatriemia. Il glicerolo può dare iperglicemia, quindi bisogna prestare attenzione alla somministrazione nel paziente diabetico, mentre l'urea aggrava l'epatopatia se presente. L'uso di questi diuretici ha poco a che fare con l'aumento della diuresi.

Gli inibitori dell'anidrasi carbonica sono simili: il loro uso ha poco a che fare con l'aumento della diuresi, però è coinvolto nella variazione della composizione delle urine. Quello che succede con il bicarbonato è importante, perché è uno dei sali tampone del nostro sangue insieme ai fosfati. I fosfati sono riassorbiti via paratormone soprattutto nel tratto distale, anche i bicarbonati sono riassorbiti a questo livello; il riassorbimento del bicarbonato viaggia attraverso un suo continuo passaggio tra anidride carbonica e bicarbonato, e viceversa (). Questo "gioco" è tale da fare in modo che il trasportatore, che sfrutta il gradiente di sodio in ingresso, butti fuori il bicarbonato recuperando sodio: il bicarbonato si forma per azione dell'anidrasi carbonica a partire dall'idratazione dell'anidride carbonica, da cui si forma bicarbonato e idrogenione, buttato fuori sfruttando nuovamente il gradiente di Na. Questo sistema che consente al bicarbonato di entrare dentro la cellula, trasformarsi in anidride carbonica, ritrasformarsi in bicarbonato per poter essere recuperato nel sangue e buttato fuori l'idrogenione, è un sistema importante per l'equilibrio del pH delle urine e per l'eliminazione degli idrogenioni (essi sono residui di moltissime delle attività metaboliche collegate alla digestione e all'utilizzo soprattutto di amminoacidi). Il meccanismo d'azione di questi farmaci, tra il più importante l'Acetazolamide (attiva più di altri, gran parte sono sulfamidi) è di inibire l'anidrasi carbonica sia di membrana che citosolica: l'inibizione di questo passaggio fa perdere fino al 35% dello ione contenuto nel glomerulo. La perdita di K non è particolarmente rilevante, perché lo ione è riassorbito da gran parte del nefrone attraverso meccanismi che sono indipendenti da questo ciclo di bicarbonato-CO_2 (indipendenza dall'anidrasi carbonica). Però consente l'alcalizzazione delle urine, poiché non vengono più secreti idrogenioni che rimangono nel sangue e si forma quindi una (*audio disturbato: credo fosse* 'chetosi', *ndr*) metabolica.

Gli effetti diuretici sono modesti, legati a modesta perdita di bicarbonato, sodio e fosfato, mentre il cloro è recuperato nell'ansa di Henle: per cui l'effetto maggiore è quello di modificare la secrezione di idrogenioni che può essere motivo terapeutico del loro uso; l'alcalinizzazione delle urine può essere un metodo attraverso cui vengono eliminate sostanze tossiche - cariche. Gli effetti emodinamici sono modesti con modesta riduzione del flusso renale e del filtrato glomerulare, più importanti gli effetti sul SNC legati all'acidosi, alla riduzione della formazione del liquor e comparsa di iperestesia. L'uso fondamentale nel glaucoma e nell'epilessia. La tossicità presente: volemia che aggrava l'encefalopatia epatica, variazioni delle concentrazioni di calcio e fosfato, alterazioni dell'acidosi metabolica e respiratoria.

Farmaci che agiscono direttamente sui trasportatori o su meccanismi di trasporto degli ioni a livello delle diverse branche del nefrone. Il contorto prossimale faceva il 75% del recupero di H_2O. I farmaci che alterano enormemente un sistema sono tipicamente difficili da usare.

Il primo tratto del tubulo contorto prossimale e il **ramo discendente dell'ansa di Henle** che fa uno scarso trasporto di sali con un riassorbimento di acqua: il tratto casca dentro la midollare ipertonica, quindi il flusso convettivo di acqua è abbastanza importante. Più interessante è il tratto ascendente dell'ansa di Henle, totalmente impermeabile all'acqua (presenta giunzioni serrate molto chiuse e non ha acquaporine): quindi avviene trasporto di sali con al massimo la sua "nuvoletta" idratata, mentre la parte convettiva è poco rilevante; in questo tratto si ha il riassorbimento del 35% del Na, ne segue una caduta del Na e Cl nell'urina che vengono immessi nell'interstizio (che quindi diventa iperosmolare).

L'iperosmolarità aumenta in senso longitudinale per meccanismo controcorrente, che crea una corticale isoosmotica e una midollare iperosmotica (corticale povera di sali, midollare ricca di sali): siccome l'ansa di Henle recupera i sali senza portarsi dietro l'acqua, e lascia i sali nell'interstizio, questo diviene iperosmotico e può richiamare acqua; questa è la zona che controlla la formazione di urina. Basta modificare la concentrazione/trasporto di Na e cambia l'osmolarità e quindi cambia

drammaticamente il recupero complessivo di acqua attraverso i dotti collettori e non solo attraverso l'ansa. Questo tratto ascendente ha sulla sua superficie trasportatori per Na-K-Cl e cloro, e consente la diffusione per cariche elettriche di calcio e magnesio attraverso le giunzioni serrate: nel trasportatore Na-K-Cl, tutti gli ioni entrano e poi il Cl esce attraverso il suo canale, il Na viene ributtato fuori attraverso la pompa Na/K ATP-asi, il K entra ma poi esce attraverso il canale; si recuperano così tutti i sali, Na, K, Cl. Attraverso le giunzioni serrate passano calcio e magnesio attirati soprattutto dalla differenza di potenziale che il recupero di cariche sta generando (attrazione di cariche).

I diuretici dell'ansa ad alto tetto sono dei derivati sulfonamidici: furosemide, butamide, terosamide e acido etacrinico (*non è un derivato solfonamidico, ndr*); sono farmaci legati alle proteine plasmatiche che giungono al tubulo soprattutto per secrezione tubulare (poiché non riescono a uscire a livello glomerulare, escono per secrezione attiva per legame con proteine). Su questa secrezione interferisce un farmaco utilizzato in associazione con alcuni antibiotici, detto probenecid, che serve a bloccare il trasporto di sostanze acido-base deboli; l'endometacina (usata in associazione a solfonamidici) è invece un inibitore della sintesi di prostaglandine.

Il target molecolare dei diuretici dell'ansa è il trasportatore Na-K-Cl del tratto ascendente dell'ansa di Henle: è un trasportatore classico con 12 tratti transmembrana e 3 varianti di splicing con diversa localizzazione nel rene, presente anche in altri tessuti ma qui più abbondante.

I diuretici ad alto tetto e i tiazidici hanno curve risposte diverse, ma soprattutto efficacia diversa: efficacia molto più alta nei primi e per questo si chiama "alto tetto". I diuretici ad alto tetto: aumentano l'escrezione di NaCl, riduce il potenziale positivo transluminale e quindi aumenta la secrezione di calcio e magnesio, aumenta l'escrezione di K in relazione alla perdita di sodio. Si verificano una alterazione della escrezione di bicarbonato e fosfato e un aumento escrezione di acido urico solo su somministrazione acuta, mentre in somministrazione cronica l'escrezione di acido urico si riduce perché il farmaco compete con il sistema di trasporto degli urati (il trattamento cronico della gotta, patologia legata all'accumulo di acido urico, non trova beneficio nell'uso di questi diuretici). Il significato funzionale di ridurre l'ipertonicità della midollare è l'incapacità di concentrare l'urina. quindi grossa perdita di sali in diuresi e di acqua.

Gli effetti emodinamici dei farmaci ad alto tetto non sono eccezionali e fondamentalmente sono da ricondurre alla riduzione del sovraccarico di volume delle urine che è il motivo per cui vengono somministrati:

- se il volume di sangue è mantenuto, aumenta il flusso renale con un effetto non molto marcato medodulato dai FANS (che classicamente inducono ritenzione idrica), con blocco del feedback tubulo glomerulare per inibizione del trasporto nella macula densa e quindi rilascio di renina con effetti opposti agli ace inibitori (per cui generalmente non si associano questi farmaci con gli ace inibitori).

- sul sistema cardio-vascolare c'è l'aumento di capacità delle grosse vene e riduzione del precarico che si associa alla riduzione del precarico, dovuta alla riduzione del carico totale.

- nell'orecchio interno, avviene alterazione dell'endolinfa (quindi un certo livello di ototossicità).

Quindi, questi farmaci hanno scarsi effetti emodinamici, hanno un'attività di interferenza col sistema di controllo del rene stesso, e accanto all'effetto di perdita di liquido hanno un modesto aumento delle capacità delle grosse vene quindi di riduzione del ritorno venoso del precarico. La furosamide è tra i più usati.

I diuretici dell'ansa ad alto tetto sono per un uso specifico, il cosiddetto "salasso bianco". Sintomo dell'insufficienza cardiaca classica è l'accumulo di acqua, fatto per compensare il fatto che il cuore funzionando male irrora male e il rene invia segnali così da trattenere acqua in modo da ricevere maggior pressione di filtrazione. Ne segue tutta una serie di conseguenze tra cui gli edemi declivi e soprattutto, se colpisce il polmone, causa edema polmonare (cause fondamentali di malessere e morte nel paziente). Riduzione del carico cardiaco migliora la condizione (ecco perchè si facevano i salassi). Con il "salasso bianco" la perdita di acqua con questi diuretici è imponente: quindi uso fondamentale nell'edema polmonare acuto, uso importante anche nell'insufficienza cardiaca cronica e in tutte quelle patologie caratterizzate da ritenzione idrica come edema da sindrome nefrosica, edema da cirrosi, insufficienza renale acuta (in cui si utilizzano asix e nafurosamide per forzare diuresi in un individuo che non urina, oppure con i diuretici osmotici si cerca di stimolare il flusso renale in modo che riprenda una azione di filtrazione).

L'ingestione di tossici, già assorbiti dall'intestino, trova vantaggio da parte dei diuretici dell'ansa perché accelera l'eliminazione renale; ciò vale anche per le sostanze da abuso. Tali farmaci non sono indicati nell'ipertensione, nonostante vengano utilizzati: dopo trattamento con l'asix il paziente risponde bene, fa diuresi subito; con i tiazidici l'effetto diuretico è più persistente per cui durante la giornata si deve mingere diverse volte (l'asix è preferito in quanto meno fastidioso per il paziente). Non vi sono però evidenze che dimostrino che l'utilizzo dell'asix riduca la pressione, tranne per il fatto che si perde sodio (comunque evento molto lungo che si ottiene anche con i tiazidici).

Tossicità: tutti questi farmaci sono farmaci che vengono presi quotidianamente e per diversi anni, per questo la loro tossicità deve essere molto ridotta; i diuretici ad alto tetto, con effetto forte, presentano tossicità rara associata a squilibrio elettrolitico ed è questo che più preoccupa dato che il loro uso è prevalentemente nell'ambito cardiovascolare e anche perché il cuore è estremamente sensibile alla variazione di concentrazione di potassio nel sangue (la perdita di sodio è invariabilmente legata alla perdita di potassio, quindi l'ipokaliemia è il punto più critico che deve essere controllato). L'iposodiemia è abbastanza rara e avviene solo quando il trattamento è particolarmente intenso, è legata alla disidratazione con comparsa di ipotensione, riduzione del filtrato glomerulare, collasso ed encefalopatia. Può insorgere sempre in questi trattamenti massicci alcalosi metabolica, con eccesso di secrezione di idrogenioni e potassio: ipopotassemia e ipocalcemia in uso cronico per accelerata secrezione in via transcellulare (ruolo che lo stesso trasportatore ha sulla formazione della linfa legato all'oututossicità), la tossicità è reversibile e può essere iperglicemia, che risulta soprattutto nell'urea (quindi cautela nell'utilizzo di questo tipo di farmaci nei pazienti che sono gottosi o diabetici). Si osserva anche alterazione dei lipidi con aumento delle LDL, trigliceridi e HDL: siccome tutti questi sono fattori di rischio nell'ipertensione (quali cause negative dell'ipertensione), i diuretici dell'ansa non dovrebbero essere usati nell'ipertensione (si riduee il contenuto di sali e quindi si abbassa la pressione riducendo un fattore di rischio per ictus o patologie cardio-vascolare, ma si determina aumento altri fattori di rischio). Infine, possono interferire con effetti tossici o l'emivita di diversi farmaci.

Tubulo contorto distale: in regione corticale avviene riassorbimento del 10% del Na filtrato, poco permeabile all'acqua; in membrana apicale un cotrasportatore Na/Cl e un canale per il calcio, nella membrana basolaterale è presente lo scambiatore Na/Ca regolato dal paratormone e sempre presente la pompa Na/K. I diuretici di questa zona sono i tiazidici (es. cloritalidone, metolazone, benzotiazide): sono acidi secreti attivamente nel tubulo prossimale e sono bloccati dai farmaci che ostacolano l'eliminazione della penicillina e degli antibiotici.

Per azione su trasportatore Na/K, si verifica aumento del volume di urina: tali farmaci hanno attività anti-ipertensiva indipendente dall'attività renale; e poiché si verifica perdita di Na e K, i tiazidici sono spesso in combinazione con risparmiatori di potassio (es. Modiuretic, una combinazione tra un

benzotiazidico e un diaminoglide), portando a una riduzione dell'escrezione renale, meccanismo comunque non chiaro, e a un aumento di quella del magnesio.

Non sono molto efficaci come diuretici, rispetto ai diuretici dell'ansa. Hanno indicazione solo marginale nelle situazioni in cui c'è edema: il loro campo d'azione è molto più importante nell'ipertensione e patologie cardiovascolari perché, anche se l'effetto diuretico va in tolleranza-adattamento (tuttii i diuretici vanno incontro a tolleranza a livello di diuretico), non vanno incontro a tolleranza sull'effetto della riduzione delle resistenze periferiche che è estremamente modesta, ma partecipa così all'azione anti-ipertensiva. Altre indicazioni: insufficienza cardiaca congestizia, nefroditiasi, diabete insipido congenito.

I tiazidici sono farmaci utilizzati per tempi molto lunghi (anni), quindi tossicità molto modesta, ed effetti: un po' di induzione all'intolleranza al glucosio (meno di quanto accade con i diuretici ad alto tetto), perdita di potassio, iperoglicemia per riassorbimento dei fluidi dall'interstizio e per azione diretta sul trasportatore, lieve aumento del colesterolo-LDL che però scompare nel lungo termine, iponatriemia (meno frequente rispetto a quella determinata dai diuretici dell'ansa). Non sono farmaci per l'insufficienza renale, perché con il loro effetto sulle resistenze periferiche influiscono in modo piuttosto imprevedibile sulla pressione differenziale tra arteriola afferente ed efferente e quindi sulla formazione del filtrato. Questi farmaci, come gli ace-inibitori, non dovrebbero essere utilizzati in quei pazienti in cui la clearance renale è al di sotto di una certa soglia (tipicamente attorno ai 30 ml/min): quindi, casomai, aggravano l'insufficienza renale e possono smascherare ipercalcemie latenti.

Tubulo contorto distale e dotto collettore: avviene riassorbimento solo del 2-5% del sodio filtrato, ma sono un punto essenziale per il controllo del riassorbimento di sodio, acqua e della secrezione del potassio. Controlla che ciò che perdiamo sia uguale a ciò che mangiamo, la diuresi è un riequilibrio tra ciò che entra e ciò che esce.

Sistemi di trasporto: (2 tipi di cellule in questi tratti: le cellule intercalate e le cellule principali) le cellule principali hanno canali Na/K che sviluppano un differenza di potenziale con lume negativo rispetto all'interstizio, quindi inversione di polarità rispetto alle condizioni iniziali che è dovuta al riassorbimento di Cl e espulsione di K. Siccome c'è questa differenza di potenziale, la quantità di Na che partecipa nel creare il potenziale del lume regola quanto K si perde: se ho tanto Na, richiamo K; se ho poco Na, risparmio K; quindi la quantità di Na che arriva in fondo, determina la quantità di K e di Cl che deve essere escreta. Nelle cellule intercalate esiste un sistema di pompa protonica che è l'ultimo punto di acidificazione dell'urina con lo scambiatore per il recupero del bicarbonato.

Quanto detto vale soprattutto nel tubulo contorto distale nella sua seconda parte; sull’ultima parte del 2° tratto dei tubuli contorti distali e nei dotti collettori è particolarmente attivo l'aldosterone: esso agisce su recettori intracellulari che modulano la trascrizione genica (modifica l'espressione di pompe canale trasportatori da parte di cellule del dotto collettore e del tratto finale del tubulo distale). Vi è un particolare sistema, legato a questo trasduttore intracellulare, che modula l'espressione di questa chinasi a effetto regolatorio sulla quantità di canali al NaCl: il canale al NaCl viene rimosso perché viene ubiquitinato, presentando un segnale di degradazione legato alle proteine. La funzione di questo segnale è regolata dall’aldosterone attraverso questa chinasi (che è quindi target di alcuni farmaci): il risultato finale dell'aldosterone è di ridurre il numero dei canali al Na.

Importanti sono gli effetti di espressione al di fuori di queste specifiche meccaniche di trasduzione, quindi della persistenza dei canali al Na (eventi post-traduzionali), e ancora più importanti sono gli

eventi trascrizionali: l'aldosterone attiva la trascrizione del gene che codifica per il canale del Na e di tutta la macchina che serve a inserire il canale del Na in membrana. L'accumulo di Na, che si ha attraverso questo canale, viene escluso dalla pompa Na/K ATP-asi che è indotta a sua volta nella sua espressione e nella sua Vmax (capacità di funzionare) dall'aldosterone.

Quindi l'aldosterone aumenta il canale del Na e la pompa Na/K ATP-asi, aumenta il riassorbimento di Na e la secrezione di K; inoltre modifica la permeabilità delle giunzioni serrate e aumenta la produzione di ATP mitocondriale.

Lungo i suddetti tratti è molto attivo anche l'ADH (ormone antidiuretico), regolatore soprattutto dell'espressione delle acquaporine (canali per l'acqua). L'ADH regola soprattutto l'inserzione delle acquaporine che sono contenute in vescicole micro cellulari: attraverso le acquaporine viene riassorbita l'acqua, l'urina diventa ipertonica e quindi si ha minor diuresi. In assenza di questo ormone si perde acqua, i collettori sono impermeabili all'acqua, il riassorbimento di sali continua e l'urina diviene ipo-osmotica.

I diuretici risparmiatori di potassio: lo spironolattone è antagonista per i recettori dei mineralcorticoidi, l'amiloride e il triamterene sono inibitori del flusso attraverso canali del Na nella membrana luminare. L'antagonismo dell'aldosterone comporta una ridotta secrezione di K in funzione della velocità di arrivo del Na nei dotti, perché viene aumentata la pompa Na/K ATP-asi e i canali del Na e K si vedono il potenziale negativo transluminale che aumenta la secrezione di K e H. Quindi modificando l'espressione dei canali, si modifica il contenuto di Na e quello di K, dunque perdita finale di Na (non quella a monte, solo quella finale) e quindi riduco anche la perdita di K. Amiloride e triamterene inibiscono l'influsso per azione diretta sui canali e sul trasportatore Na/idrogenione (riduco la perdita di Na e quindi quella di K).

L'uso di questi diuretici è indicato nell'iperaldosteroidismo primario (farmaco è lo spirolollattone) o secondario da insufficienza cardiaca, cirrosi oppure nefrosi con riduzione/perdita di K. L'iperpotassemia che può seguire può essere pericolosa in presenza di aritmia, farmaci che liberano renina e può portare ad acidosi metabolica anche ipercloremica.

[*indicazione della Tabella con i singolo farmaci e delle dosi consigliate, ndr.*]

Lezione di Farmacologia (sem2) del 19/3/2013 (1)

---

19 03 13

Sbobinatore: Brocoli Giacomo

Farmacologia Prof Fumagalli

TIAZIDICI

I Tiazidici agiscono sul primo tratto del tubulo distale e associano a un modesto effetto diuretico un effetto vasodilatatore (tramite riduzione delle resistenze periferiche) che non va in tolleranza e che ne privilegia l'uso **in condizioni di ipertensione più che scompenso**

L'eliminazione di Na è positivo in questo senso ma si accompagna alla perdita di potassio (effetto questo negativo e non voluto di cui risente soprattutto il cuore). Per evitare questo si possono attuare due tipi di interventi:

-regolando il sistema dell'aldosterone

-regolando uno scambiatore Na

entrambi basati sull'idea che non recuperando Na nell'ultima parte del nefrone in pratica non si perde K. Questi farmaci, che agendo solo alla fine del nefrone avranno un effetto diuretico non imponente, vengono chiamati **risparmiatori di potassio.**

INIBITORI DELL'ADH

Rimane un ultimo sistema (*di categorie di farmaci diuretici Ndr completa elenco della lezione precedente*) , quello della vasopressina e dei peptidi natriuretici atriali.

La vasopressina è sintetizzata nell'ipotalamo a livello del nucleo sopraottico e paraventricolare. (*NdR legge l'elenco dei fattori che ne regolano il rilascio il segno + o – fra parentesi indica rispettivamente l'eccitazione o l'inibizione di quel sistema o sostanza sul rilascio di vasopressina*). Il clofibrato è un farmaco antilipemico. La vasopressina agisce su due recettori: V1 e V2 con questi ultimi che sono i più attivati.

I recettori V1 hanno un effetto sul rene sul controllo della filtrazione glomerulare. Il mesangio è in rapporto con il foglietto interno della capsula di Bowman. I podociti modulano la filtrazione.

I recettori V2 agiscono inserendo in membrana le acquaporine (*NdR anche a prescindere dal segnale vengono messe e tolte in membrana).*

Esistono anche degli effetti non renali della vasopressina, soprattutto nel territorio splancnico e polmonare che fanno degli antagonisti di questi recettori (V1 e V2) dei farmaci usabili nell'insufficienza cardiaca congestizia soprattutto nelle sue forme più avanzate.

La vasocostrizione splancnica se prolungata è generalmente negativa per il funzionamento del sistema cardiovascolare perché vengono prodotti dei peptidi miocardiotossici a seguito di autodigestione di tratti dell' intestino o più frequentemente del pancreas per lo squilibrio tra apporto di ossigeno e funzionamento (*Ndr da cui raccomandazione popolare di non fare il bagno durante la digestione)*

E' stata descritta anche un'ischemia miocardica indotta da ADH indotta da queste vasocostrizioni.

Attraverso V1 l'ADH regola la coagulazione.

(NdR legge usi e farmaci che modificano la risposta n.b. litio antimaniacale)

TRASPORTO DI Na NEL DOTTO COLLETTORE

Il trasporto di Na nel dotto collettore è fatto attraverso:

1.canale sensibile alla amiloride e aldosterone

2. canale cationico sensibile ai nucleotidi ciclici che trasporta Na K e ammonio

Il peptide natriuretico atriale ,prodotto dall'atrio disteso,(prodotto quindi nell'insufficienza cardiaca col significato di trattenere l'acqua)

Il trasporto del Na è anche influenzato da un peptide cerebrale che agisce sugli stessi recettori.

C'è un terzo peptide, di più recente scoperta, che è fatto dall'endotelio e dal rene e causa

vasodilatazione e si chiama peptide natriuretico C.

L'urodilatina è una molecola prodotta dal mesangio e dà anch'essa vasodilatazione renale.

Esistono in commercio degli agonisti ricombinanti :

il BNP (in Europa) aumenta l'escrezione di Na e inibisce il sistema renina-angiotensina quindi ha un importante effetto diuretico infatti è usato nell'insufficienza cardiaca congestizia grave (si usa come seconda scelta dopo furosemide e diuretici dell'ansa anche per il costo elevato).

l'ANP è usato in Giappone.

PRINCIPI GENERALI RIGUARDO L'UTILIZZO DEI DIURETICI

Nella scelta del diuretico bisogna sempre tenere presente la relazione pressione arteriosa/escrezione di Na e che questa curva viene generalmente spostata a destra nelle condizioni di edema e insufficienza renale (nella condizione di insufficienza renale occorre in pratica più pressione per eliminare la stessa quantità di Na).

Quasi tutte le patologie renali si associano a ritenzione idrica che si può quindi riflettere sulla curva della pressione.

Il volume dei fluidi extracellulari è da considerare ripartito tra i diversi compartimenti del corpo e dipende dalle entrate di Na e dai segnali per la sua eliminazione.

Ne consegue che le strategie terapeutiche per controllare gli aumenti della dimensione dei fluidi extracellulari sono tre:

1.correggere la patologia di base(es. insuff. Epatica --> mancata sintesi proteine--> si corregge la patologia epatica es. patologia valvolare-->cambio valvole)

2.ridurre apporto di Na (sia per quanto riguarda l'assunzione con la dieta sia per quanto riguarda l'eliminazione renale)

3.diuretici(dell'ansa e tiazidici solo nell'insufficienza lieve e nella cronica quelli dell'ansa che mantengono più alto il flusso di urina e quindi la funzione escretoria renale)

FARMACI CHE CONTROLLANO IL CONTENUTO LIPIDICO NEL SANGUE E FARMACI CHE CONTROLLANO LO STATO DI COAGULAZIONE DEL SANGUE

Entrambe le classi di farmaci non agiscono né sul cuore né sul rene , tuttavia sono importanti per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (un contenuto lipidico elevato o un rallentamento della circolazione sono entrambi fattori di rischio)NB quando un trombo si stacca si chiama embolo.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE DISLIPIDEMIE

Le dislipidemie sono il maggior fattore di rischio aterogenico. La placca aterosclerotica è causata da accumulo di sostanze e reazioni cellulari anomale(*NdR non le precisa*)con il risultato finale di:

1. ostruzione lume vascolare

2.perdita elasticità(si riflette in un necessario aumento della forza di propulsione cardiaca)

Può quindi portare a:

1. insufficienza cardiaca cronica

2.ischemia (nel caso del SNC se duratura si chiama ictus se transitoria TIA)

Le sostanze che non dovrebbero esserci sono di natura lipidica da cui la relazione fra colesterolo e comparsa di placca.

Le dislipidemie possono avere cause genetiche (*NdR non si sofferma*) oppure possono essere acquisite cioè compaiono nel corso dell'età. Per quanto riguarda queste ultime la causa primaria è lo stile di vita associato a sedentarietà, obesità, dieta ad alto contenuto calorico, acidi grassi saturi, colesterolo.

Esistono 5 cassi di farmaci tra cui le più importanti sono le statine per la cura delle dislipidemie.

-

<u>Perché occorre abbassare il livello plasmatico delle LDL</u>

Esiste uno stretto link fra mortalità e colesterolo LDL.

Occorre anche che i livelli di HDL(colesterolo buono) siano alti(la patologia ha anche una doppia relazione da un lato con alti livelli di LDL e dall’altro con bassi livelli di HDL).

Un pochino meno drammatica la situazione per quanto riguarda i trigliceridi per quanto essi giochino un ruolo enorme per quanto riguarda alcune patologie genetiche soprattutto per la patologia pancreatica.Il problema dell’aumento dei trigliceridi può essere considerato un marker perché è costantemente associato alla SINDROME METABOLICA che compare nel 25% degli adulti e si accompagna a patologie cardiovascolari associata a insulino-resistenza (diabete tipo 2), obesità, ipertensione e alto LDL basso HDL .

MALATTIA CORONARICA

Malattia strettamente associata alle dislipidemie e i fattori di rischio sono:

-età

-anamnesi familiare

-ipertensione

-HDL basse(fumare)

-obesità

-diabete

-fumo

Altre cause (*secondarie*)di dislipidemia sono:

-diabete

-sindrome nefrosica

-consumo di alcolici

-contraccettivi(anche ora ma soprattutto le pillole di una decina di anni fa con alto dosaggio di estrogeni-->aumento soprattutto dei trigliceridi)

-trattamenti con glucocorticoidi(sregolano il metabolismo)

-ipotiroidismo(costantemente associato ad aumento del colesterolo)

-calcoli o tumori epatici(il fegato come vedremo gioca un ruoli importante sul metabolismo dei grassi)

LIPOPROTEINE

I lipidi sono grassi e i grassi non stanno nell’acqua e possono starci solo in emulsione quindi si devono mescolare con sostanze anfipatiche quindi con proteine. Nel sangue voi non trovate lipidi liberi, eccetto situazioni particolari, ma trovate particelle formate da lipidi e proteine.

Aggregati macromolecolari di:

LIPIDI :colesterolo libero o esterificato, trigliceridi e fosfolipidi

PROTEINE :si chiamano **apoproteine** hanno la funzione di dare stabilità al complesso, ma possono anche fungere da ligando per il recettore per lipoproteine o cofattore enzimatico nel caso di lipasi.

Le lipoproteine si distinguono per peso e dimensioni e hanno come caratteristica comune quella di avere un core lipofilo (lipidi altamente lipofili-->esteri soprattutto del colesterolo e trigliceridi) e un mantello anfipatico formato da proteine capaci di interagire sia con l’acqua che con una parte dei lipidi in forma meno lipofila.

APOLIPOPROTEINE

Si distinguono in diverse classi individuate da nomi e numeri dove il numero ha generalmente a che fare con l’indice di sedimentazione.

Per ogni classe si conosce la concentrazione, la genetica, i pesi, la sede di sintesi(la maggior parte sono sintetizzate dal fegato e alcune dall’intestino ,l’apo E una delle più diffuse è presente in diverse parti del corpo e la presenza di una sua isoforma è legata alla comparsa del Morbo di Alzheimer anche se non sembra aver nulla a che fare con turbe della lipidemia solo linkage).

CHILOMICRONI

Sono le più leggere, arricchiti di trigliceridi rispetto al colesterolo sono fatte nell’intestino.

Sono quelle gocce di grasso che galleggiano sulla superficie del plasma, sono molto leggere, hanno il 98% di grasso di cui una buona parte è fatta di trigliceridi, si formano nell’intestino perché è il modo in cui esso scarica nel sangue i grassi che ha appena assorbito unendoli a delle apoproteine, grassi che sono o steroli o trigliceridi.

STEROLI

Gli steroli sono assorbiti dalla proteina Nimann-Pick che è tipica captatrice del colesterolo animale e non del colesterolo vegetale (gli steroli vegetali sono eliminati da uno dei famosi meccanismi del trasporto dei farmaci o delle sostanze--cassetta di trasporto ABC G5 G8 che sono presenti

nell’orletto a spazzola dell’intestino-nelle diete viene usato l’olio d’oliva perché è un grasso vegetale e come tale difficilmente assorbito non perché non contenga colesterolo)

TRIGLICERIDI

Sintesi regolata da diacilglicerolo-transferasi trasferita via MTP al reticolo endoplasmatico e complessato con una ApoB48,quindi gli acidi grassi vengono complessati col glicerolo e trasferiti con MTP al post-Golgi e poi secreti dall’intestino nel sangue. Nel sangue potrà poi essere attaccata dalla lipoproteina-lipasi e liberare gli acidi grassi che andranno a nutrire le cellule che vedremo fra poco.

COLESTEROLO

I chilomicroni contengono colestrolo in rapporto molto inferiore che viene estrificato da AcilCoenzimaA-colestrolo acil-transferasi (ACAT-2) nell’epitelio intestinale e questo colesterolo esterificato viene inserito nei chilomicroni e quindi trasferito a altre lipoproteine di densità maggiore: le VLDL.

Il fatto che il colesterolo assorbito debba essere esterificato fa si che la ACAT-2 abbia un ruolo chiave nell’assorbimento del colesterolo e la sua riduzione riduca/modifichi di conseguenza l’assorbimento del colesterolo.

DESTINO DEI CHILOMICRONI

Vengono buttati nell’interstizio e poi raccolti dalla linfa e raggiunto il plasma via dotto toracico arrivano al sangue. Nel sangue i chilomicroni sono metabolizzati dalle cellule endoteliali dei capillari per mezzo delle LPL (lipoprotein-lipasi) che digeriscono la parte lipidica e liberano così gli acidi grassi che sono utilizzati in loco o immagazzinati nel tessuto adiposo.

Il metabolismo dei chilomicroni è influenzato da diverse sostanze:

-ORLISTAT: farmaco che inibisce l’idrolisi dei trigliceridi

-INSULINA : che ha un effetto permissivo sull’idrolasi

-FIBRATI : che abbassano colesterolo e trigliceridi e hanno anche un effetto di modulatori genici di LDL.

CHILOMICRONI REMNANT

I chilomicroni che hanno perso i trigliceridi diventano chilomicroni remnant. E’ un processo abbastanza rapido (circa 30 min).Via Apo E i chilomicroni remnant vengo assorbiti dal fegato e poi processati dalle lipasi epatiche che li svuotano ulteriormenti dei trigliceridi.

I grassi vengono assunti e le Apo vengono ridistribuite alcune delle quali per fare HDL.

VLDL

Dai chilomicroni captati fondamentalmente si fanno le VLDL.

Queste hanno un contenuto di trigliceridi ancora abbastanza importante che va riducendosi.

Le VLDL contengono :

Apo B100

Apo E

Apo C I, II, III.

Se mancano i trigliceridi le VLDL non vengono formate e le Apo si distruggono.

I trigliceridi sono sintetizzati nel RE.

Le VLDL si arricchiscono di apolipoproteine in parte dalle HDL presenti nel sangue con un sistema di mescolamento.

Anche le VLDL vengono processate da un sistema di lipoproteinlipasi attacandosi alla cellula endoteliale e ne derivano le VLDL RESIDUA (sinonimo di VLDL remnant o IDL).

Queste in parte vengono captate dal fegato e in parte utilizzate dalle cellule periferiche.

Soprattutto una parte importante va a creare le LDL. Se ho molto colesterolo ho molte LDL.

LDL

Arricchite in colesterolo praticamente non hanno trigliceridi. La principale apolipoproteina è la B 100 e derivano dal catabolismo delle VLDL.

Hanno emivita di un paio di giorni e sono rimosse dal plasma attraverso il recettore delle LDL che interagisce con l'Apo B100.

Esistono varie patologie legate alla mutazione di questo recettore. Il recettore è particolarmente abbondante nel fegato e rimuove il 75% delle LDL.

Estrogeni e tiroxina aumentano l'espressione genica del recettore e quindi riducono il livello delle LDL. Molti farmaci riducono la concentrazione di colesterolo proprio aumentando l'espressione di questo recettore. SREBP (sterol-regulatory-element-binding-protein) e Scap (SREBP-clavage-activating-protein) sono modulatori della trascrizione.

Scap è sia sensore del contenuto cellulare di colesterolo sia trasportatore di SREBP dal RE al Golgi. Nel Golgi l'elemento trascrizionale viene processato in modo che possa essere importato nel nucleo dove induce l'espressione di recettore.

Tutte le volte che il colesterolo è alto il sistema viene attivato. Le LDL diventano aterogene quando sono ossidate e poi sono captate dai recettori scavanger dei macrofagi, che diventano schiumosi perché arricchiti di colesterolo.

Una parte delle LDL viene ricaptata dal fegato e una parte del colesterolo era finita nelle HDL.

HDL

La loro caratteristica è che ne esistono di varie dimensioni:

-HDL2 grandi

-HDL3 prenascenti più piccole (pre-β1 quelle nascenti e discoidali)

L’Apo A1 è la principale e la sua concentrazione predittiva di patologia cardiovascolare , la sovraespressione invece protegge.

Il colesterolo cellulare viene inviato con un trasporter ABC alla pre-β1

Il colesterolo viene esterificato dalla colesterolo-acil-transferasi e va nel core della lipoproteina ingrossandola. Mano a mano che si ingrossano le particelle passano da pre-β1 a HDL3 a HDL2.

Il colesterolo esterificato viene poi scambiato con i trigliceridi attraverso una proteina di trasferimento che ne rimuove i 2/3.I trigliceridi vengono poi idrolizzati nel fegato dalla lipasi epatica (HL) che rigenera HDL3 e la rimette in circolo e il ciclo ricomincia.

Le HDL sono quindi fondamentalmente un sistema di captazione di colesterolo esterificato che viene portato dalle cellule al fegato: **anche le HDL hanno un significato prognostico.**

L’attività della lipasi epatica, che idrolizza i trigliceridi e rigenera le HDL, è modulata dai livelli di HDL , di androgeni e di estrogeni.

Gli estrogeni riducono l’attività della lipasi epatica ma non inflenzano la concentrazione di colesterolo HDL

FATTORI DI RISCHIO PER L’ATEROSCLEROSI

-elevati livelli di LDL

-bassi livelli di HDL

gli obbiettivi primari della terapie devono quindi essere riduzione del colesterolo LDL e innalzamento del colesterolo HDL;

l’ obbiettivo secondario deve essere ridurre i trigliceridi.

STATINE

È la classe di farmaci che ha cambiato

Sono inibitori competitivi dell’enzima 3-idrossi-3metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi (che converte il HMG-CoA a mevalonato, composto di base per la sintesi del colesterolo.

Le prime erano derivate da aspergillo, le nuove sono di sintesi.

La più usata è la Rosuvastatina.

Il meccanismo di azione è semplice: blocco della sintesi di colesterolo--> SREBP è traslocata al nucleo-->aumenta l’espressione del recettore-->riduzione dei livelli plasmatici di LDL.

Esiste un effetto indiretto sui trigliceridi che si riducono.

Le LDL aumentano ma solo limitatamente.

È importante che gli effetti dipendono dal dosaggio e dal tipo di statina, tutto dipende dal livello di riduzione che si vuole ottenere (*NdR tabella 31.10).*

Ci sono degli effetti di questi farmaci che sono indipendenti dalla sintesi di colesterolo: -migliora la produzione di NO,

-la placca diventa più stabile(importante perché solitamente sulla placca rotta si instaura un processo coagulatorio che porta alla formazione di trombi e quindi all’occlusione del vaso),

-effetto sulle cellule muscolari lisce,

-si abbassa la proteina C reattiva (che è indice di infiammazione) (non è chiaro perché ma è utile per diagnosi),

-ossidazione di LDL ridotta,

-riduzione degli effetti trombo embolici (dimostrato per la rosuvastatina)

Farmacocinetica:

il colesterolo è sintetizzato soprattutto durante le ore notturne (per questo si raccomanda di cenare leggero):risolvibile con assunzione di farmaci la sera (rosuvastatina ha emivita lunga quindi non si pone il problema).

Tossicità:

1% ha aumento di transaminasi ma senza un significato prognostico. La epatotossicità è contenuta mentre vi è miotossicità soprattutto striata (rabdomiolisi= patologia caratterizzata da massiccia distruzione del tessuto muscolare che porta a ipertermia ed a eliminazione di elevati contenuti proteici col sangue che intasano il rene: è quindi una patologia acuta mortale). La rabdomiolisi compare in un numero basso di casi tranne per la cerivastatina che nel 2008 è stato ritirato dal commercio. La rabdomiolisi è comunque dose dipendente. Un ridotto metabolismo epatico aumenta la concentrazione del farmaco quindi occorre prestare particolare attenzione a pazienti anziani sopra gli 80 anni, pazienti con insufficienza epatica e infine a interazioni con altri farmaci (gemfibrozil).

La rabdomiolisi è 1/30 milioni, è molto grave, ma non necessariamente porta a morte perché si può ovviare con la dialisi. Un numero maggiore di pazienti ma sempre ridotto può avere una CPK

alterata.(la CPK può alzarsi anche se ci facciamo una puntura intramuscolare o prendiamo una botta sul muscolo)

Il livello di tossicità delle statine è comunque considerato essere basso, l'unico accorgimento da fare è misurare la CPK e analoghi marker di danno muscolare all'inizio della terapia e durante la terapia. Se il paziente prima della terapia aveva CPK normali e in corso di terapia non aumentano non c'è nessun rischio nel trattamento.

RESINE CHE SEQUESTRANO GLI ACIDI BILIARI

Sono i farmaci senza dubbio dotati di minori effetti tossici perché sono dei chelanti e non sono assorbiti.

Gli acidi biliari sono soprattutto colesterolo,vengono ripresi dal circolo entero-epatico per il 95%,chelandoli si inibisce questo reuptake,quindi si riduce il colesterolo epatico ,quindi come avveniva per le statine si aumenta il recettore per le LDL. C'è una riduzione delle LDL dose dipendente con un potenziale massimo di riduzione del 25%(con le statine si arriva al 60%).

Tossicità:

-aumentano i trigliceridi quindi ne deriva ipertrigliceridemia preesistente

- avevano un cattivo sapore; le nuove hanno un sapore migliore (sembra di avere sabbia in bocca con colestiramina)

-gonfiore e dispepsia

-il colestipolo dà irritazione intestinale meno con colesevalam che è anche una compressa

-interferenza con assunzione di cibo

-steatorrea

-interferenza con altri farmaci

ACIDO NICOTINICO

E' uno dei componenti del complesso B vitaminico. Soprattutto aumenta le HDL riduce i trigliceridi e riduce di poco le LDL.

(*NdR legge meccanismi d'azione NB l'aumento delle HDL dipende dall'aumentata attività delle lipoprotein-lipasi*)

Tossicità:

-vampate, rossore: si riducono con aspirina perciò l'acido nicotinico è venduto in associazione con i FANS ; aumentano con bevande calde o alcoliche

-aumento dell'acido urico

FIBRATI

Sono degli attivatori dei recettori del perossisoma (PPAR)

Il clofibrato era molto usata prima dell'introduzione delle statine negli USA finchè ci fu uno studio condotto negli anni 70 dall'OMS che mostrava un aumenta della mortalità nei pazienti trattati : si riducevano i livelli di colesterolo, ma i pazienti morivano di patologia coronarica.

Non è più usato negli USA , ma rimane in Europa.

Meccanismo d'azione:

(NdR le legge)

Tossicità:

al di là dell'aumento del numero di morti per patologia coronarica la tossicità è scarsa, sono molto rare le miopatie e questo giustifica l'utilizzo di questi farmaci in associazione con le statine quando si vuole aumentare le HDL e interferire sui trigliceridi.

(esempio sindrome metabolica, diabete)

(NdR legge)

EZETIMIBE

Agisce nel momento dell'assunzione del colesterolo con la dieta.Evitare l'assunzione in gravidanza per possibile effetto tossico.

Stanno per essere commercializzati sistemi per la regolazione funzionale del recettore delle LDL .E' un recettore che ricicla . Durante i cicli viene degradato e la degradazione è mediata da una proteina chiamata PCSK9.

Esistono degli anticorpi contro questa proteina che hanno come risultato finale l'aumento dell'espressione del recettore fino al doppio.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 25/3/2013 (1)

Sbobinatore: Andrea Caravati

Revisore: Martino Gerosa

Data lezione: 25-3-2013

Profesore: Fumagalli

Farmaci che agiscono sul sistema della coagulazione

Uno dei farmaci più importanti nelle patologie cardiovascolari, per un motivo molto semplice, per cui patologie come difficoltà del sistema cardiaco e dei vasi riguardano le piastrine, componenti importanti dell'apparato coagulatorio, infine come fattore patogenetico dell'aterosclerosi, dei trombi, perché la fonte delle patologie comporta una riduzione del flusso periferico, una stasi alla quale si possono associare fenomeni di coagulazione intravascolare. Basti pensare a quello che succede ad una ?? che non è in grado di contrarsi, o che si contrae in modo meccanicamente non efficace, che rappresentano una stasi importante per una grossa quantità di piastrine. Quindi la coagulazione ha una sua modulazione, strettamente connessa a problemi cardiovascolari.

Ci sono almeno tre categorie di farmaci:

1) Gli anticoagulanti;

2) Gli antitrombotici;

3) I fibrinolitici.

Soprattutto usiamo anticoagulanti e in minima parte i fibrinolitici.

Ripasso della coagulazione

Il processo della coagulazione spero lo abbiate fatto. Vi ricordo che inizia con un processo di adesione piastrinica e con l'attivazione di una serie di fattori che, a cascata, portano alla formazione della trombina, enzima proteolitico che degrada in fibrinogeno trasformandolo in una proteina precipitabile e fibrosa [fibrina]. Le piastrine partecipano in questa cascata, aderendo nei punti in cui manca l'endotelio, grazie alla presenza di recettori sia di tipo integrinico, che di recettori per il collagene, ma anche recettori di comunicazione (?), che portano alla attivazione piastrinica, che altro non è che la secrezione di tutta una serie di fattori, dotati poi di recettori, che servono a reclutare nuove piastrine nel punto di adesione. In questo modo il complesso fibrinico e il compresso cellulare si uniscono in un unico grosso complesso funzionale.

Il processo di adesione piastrinica è normalmente inibito dalle cellule endoteliali, soprattutto attraverso la generazione di NO e di Prostaciclina. Questo rende conto del fatto che, nel momento in cui mancano le cellule endoteliali, il processo piastrinico è più facilmente attivato.

Questa immagine [slide] vi mostra in maggiore dettaglio quanto appena detto. Si vede che esistono fattori di origine piastrinica che agiscono sulle stesse piastrine. Alcuni dei fattori della coagulazione, soprattutto quelli iniziali, ?? e con una partecipazione delle piastrine vanno ad attivare i vari zimogeni.

Parte del sistema circolante non cellulare vi ricordate come sia costituito da tutta una serie di fattori che sono delle proteasi, che si attivano a cascata. In partenza abbiamo il Fattore Tissutale (TF) che interagisce con il fattore VII, si ha quindi un legame con significato di rendere lo zimogeno molto più attivo, con risultato finale di formazione di fibrina a partire dal fibrinogeno.

Questa [immagine] è la cascata coagulatoria circolante, il processo inizia con le piatrine, quindi il TF che attiva il fattore VII, che a sua volta il IX, che a sua volta attiva il X, che con il fattore V riesce ad attivare la trombina. Quello che è interessante non è tanto questa cascata, ma la presenza di questi box colorati che indicano i possibili interventi farmacologici.

Alla fine il processo si ferma. È una attivazione a cascata che si conclude non quando sono finiti i fattori, ma in modo regolato, per la presenza di un sistema fibrinolitico intravascolare, la cui attivazione è legata sia alla formazione della fibrina, che alla produzione da parte di altri fattori in grado di ridurre o aumentare il processo fibrinolitico [penso si riferisca alla plasmina].

Qui vedete riportati alcuni di questi fattori, che hanno un significato terapeutico: vedremo alla fine urochinasi e streptochinasi come strumenti a nostra disposizione per attivare la cascata della plasmina, che è in grado di portare alla degradazione della fibrina, ma soprattutto del fibrinogeno, con certe differenze a seconda di dove avviene. Il fattore di attivazione del plasminogeno è molto efficace soprattutto quando collegato anche alla fibrina, in modo da diminuire la crescita del trombo.

Questo è riportato qui: il fattore tissutale di attivazione del plasminogeno, che è secreto dalle cellule endoteliali si lega preferenzialmente alla fibrina e quindi attiva il plasminogeno, producendo una degradazione locale della fibrina. Esiste un sistema di controllo dato dagli inibitori degli attivatori del plasminogeno, che servono ad inattivare il t-PA. Abbiamo anche un altro sistema di inattivazione rappresentato dalla α_2-antiplasmina che blocca e inattiva la plasmina stessa.

Quindi abbiamo un sistema della coagulazione che è controllato dal sistema fibrinolitico, il quale sistema fibrinolitico è controllato dai prodotti del sistema della coagulazione. Quindi è un sistema complesso, che si auto spegne, consentendo quindi il controllo della dimensione del trombo.

Qui ho riassunto alcuni dei punti fondamentali del processo fibrinolitico. Gli inibitori del plasminogeno 1 e 2 sono i fondamentali controllori, il t-PA generalmente è poco attivato e la sua inibizione costitutiva è data dalla α_2-antiplasmina. Quando arriva la fibrina l'efficienza del t-PA aumenta notevolmente e la plasmina attivata è scarsamente bloccata dall'antiplasmina, perché se la plasmina è legata alla fibrina rimane attiva, se invece è libera viene legata dall'antiplasmina.

Ci sono ulteriori fattori, come il fattore XIII che serve per stabilizzare il trombo. Questo è un punto da riconoscere perché la distruzione precoce del trombo può portare ad emboli e quindi attenzione in quanto fibrinolitici ad alte dosi portano ad un eccesso di plasmina e questo produce, da un lato emorragia, dall'altro anche probabilità di embolie.

Come possiamo intervenire? Innanzitutto esiste un sistema anticoagulante naturale, ma oltre alla distruzione del trombo esiste un vero e proprio sistema di controllo rappresentato da antitrombina, proteoglicani e proteina C.

- L'antitrombina l'abbiamo vista prima con i suoi effetti di legame sulla trombina, impedisce la sua attivazione;

- La proteina C [il prof dice che è la proteina C reattiva, lo metto ma ho seri dubbi che sia la PCR pentrassina, a mio parere è un'altra proteina, ndr] riduce la generazione di trombina; esiste un recettore per la proteina C che lega il complesso trombina-trombomodulina;

- L'ultimo fattore di inibizione è stato scoperto di recente, non abbiamo molti strumenti neanche di tipo anticorpo [immagino intendesse anticorpi in grado di legarlo ed identificarlo a scopi sperimentali, ndr]. Un anticoagulante naturale plasmatico che regola la formazione di trombina, inibendo il Tissue Factor.

EPARINA

Dal punto di vista farmacologico l'approccio principale è rappresentato dall'eparina. Abbiamo visto come prima alcuni fattori sono legati dall'eparina (sulla slide in verde). L'eparina è un polimero di saccaridi con dimeri di acido glucuronico e N-acetilglucosamina estratti da diverse fonti (la più comune è l'intestino del maiale, ma anche il polmone di bovino era usato). L'attività dell'eparina viene espressa non in termini di peso ma con unità standard di prodotto P (il prof non è sicuro), che impedisce la coagulazione per un'ora di un ml di sangue di pecora in citrato a cui è stato aggiunto il Ca^{2+}. Cioè sangue a cui è stato aggiunto citrato per non farlo coagulare, si aggiunge il calcio e coagula, ma in presenza di eparina ritarda: questo ritardo definisce l'efficacia della preparazione di eparina. Essendo un prodotto estrattivo e non un prodotto di sintesi, essendo anche un prodotto degradativo da ciò che è presente in diverse cellule, è difficile ottenere una specie di eparina, si ottengono generalmente miscele di sostanze con questa struttura, che sono eparinoidi (?), che possono avere diverso perso molecolare. Da qui viene la necessità di esprimere l'efficacia della preparazione.

Vengono distinti tre tipi di eparina:

- Classica

- a basso peso molecolare

- Fondaparinux: l’unico sintetico al momento.

Meccanismo d’azione

Viene legata all’antitrombina III e ne potenzia l’azione. Quindi viene degradata la trombina ma anche il fattore Xa. Come lo fa? L’eparina apre il sito di legame per il fattore X, aumentando l’inibizione del fattore X al quale si lega trombina che viene poi messa a contatto con l’antitrombina, che è l’enzima inattivante la trombina stessa. Perché la presentazione di questi due vada bene all’antitrombina occorre sia legare l’antitrombina e attivarne la sua parte proteolitica ma anche essere sufficientemente lunghi da legare sia il fattore X che l’antitrombina. Questo è rappresentato nell’immagine (slide): l’eparina si lega l’antitrombina, può legare il fattore X e poi può legarsi anche la trombina.

Questa figura fa vedere la necessità che si possano legare contemporaneamente entrambi i fattori. Il risultato è che se io ho un’eparina lunga riesco a legare tre componenti in un unico blocco e quindi riesco, o annullandone uno per volta o annullandoli tutti e due, a ridurre significativamente la cascata della coagulazione. Mentre usando delle eparine più corte generalmente blocco solo uno dei due eventi, che non mi toglie efficacia, però è diverso il momento trombo litico: le eparine corte inibiscono meglio il fattore X che non il fattore II (trombina). Quando poi si infonde Fondaparinux viene inibito solo il fattore X. Comunque viene inibita la cascata coagulatoria, per cui l’effetto finale è comunque anticoagulante.

L’attivazione del processo catalitico sull’antitrombina determina un distacco dell’antitrombina, per cui l’eparina torna in funzione, quindi non c’è un consumo di farmaco durante il processo di inibizione della coagulazione. Si attiva l’antitrombina che cliva il fattore X e la trombina, si libera il complesso e il ciclo riprende, quindi la durata dell’effetto dipende da due cose:

- Da un lato la farmacocinetica dell’eparina stessa;

- Dall’altro lato il tempo di ricostruzione dell’apparato coagulatorio.

Il test che misura l’attività dell’eparina è il tempo di protrombina parziale o il tempo di trombina. Rilasciato dalle piastrine, il cofattore piastrinico IV è il grado di interferire, per una questione di cariche: poiché le eparine sono molto ricche di cariche negative, il cofattore piastrinico IV così come l’antidoto dell’eparina (che si chiama protamina(?)) sono ricche di cariche positive e si legano alle eparine bloccandole. Il fatto che il cofattore piastrinico IV sia rilasciato dalle piastrine giustifica il fatto che l’eparina è molto più efficace sui fattori della coagulazione circolanti rispetto a quelli che sono legati (??).

Quindi l’eparina è un anticoagulante, non un fattore che riduce le dimensioni di un trombo già formato. La presenza di antipiastrina sulle piastrine può provocare, ad alte dosi, effetto antiaggregante.

Indicazioni all’uso del farmaco

L’uso dell’eparina è indicato nelle trombosi venose profonde, nell’embolia polmonare. Queste sono le due indicazioni fondamentali, quindi tutte quelle condizioni in cui è necessario inibire il prodotto

della coagulazione perché si teme che ci sia una stasi. In tutti gli interventi che si fanno sul piccolo bacino si sta molto attenti a scoagulare bene perché la pelvi è una zona molto ricca di grosse vene, dove la velocità del circolo è bassa, c'è una possibilità di stasi molto forte. Quindi, qualunque situazione che porti ad un rallentamento facilita l'aggregazione e la coagulazione intravascolare. Quindi le lesioni che si possono indurre possono portare alla formazione di trombi; quando questi trombi sono molto estesi possono rompersi: pezzettino per pezzettino danno un'embolia che, se va a finire nel cuore destro, poi va a finire nel polmone e dà infarto polmonare. La sintomatologia è molto vicina a quella dell'infarto cardiaco ma con diverse complicanze cardiovascolari. Se però il trombo che si stacca è molto grosso questo arriva addirittura a tamponare il cuore. Per esempio un soggetto operato al ginocchio, con il fenomeno infiammatorio, può generare una flebite profonda delle vene: queste sono lunghe e si crea un trombo lungo la parete ed è molto delicato, si spezza e quando arriva nel ventricolo lo intasa e si crea il tamponamento cardiaco. Molte persone muoiono dopo l'intervento sul ginocchio solo per un motivo flebitico. Le trombosi venose profonde quindi, direttamente indotte dall'intervento chirurgico, comunemente associate alle operazioni chirurgiche sul piccolo bacino sono un pericolo per la vita.

L'attività di anticoagulazione viene fatta in tutte queste situazioni. L'anticoagulante viene anche spesso utilizzato quando l'intervento non è in zone rischiose (come arti o pelvi) ma prevede manipolazioni prolungate in territori altamente vascolarizzati e allora si cerca di ridurre la coagulazione per evitare la formazione di trombi nell'area operata. Ovviamente bisogna stare molto attenti perché con l'anticoagulante non solo riducete la formazione di trombi ma riducete anche la capacità coagulante quindi se l'intervento, per esempio, consiste in una ricucitura dell'aorta non si sa mai quanto si deve scoagulare e quanto si deve sperare che vada bene al paziente, perché se si blocca troppo la coagulazione si rischia che si rompa [l'aorta](?). Vedrete molto, facendo internato in chirurgia, che ai pazienti viene fatta una terapia anticoagulante subito dopo l'intervento; anche in pazienti con un catetere arterioso inserito da lungo tempo viene fatta la terapia, in modo da ridurre la formazione di trombi lungo il catetere.

Somministrazione

La somministrazione è di tipo parenterale oppure sottocute. Sottocute è anche leggermente irritante, senza dubbio lascia le macchie di ematoma, dovute alle microemorragie a causa dell'effetto anticoagulante.

L'eparina a basso peso molecolare e il Fondaparinux hanno grossi vantaggi per la loro durata d'azione e vengono somministrati una sola volta al giorno.

Effetti tossici

La tossicità dei composti è data dal rischio emorragico: quando è eccessiva c'è l'antidoto protamina. C'è anche un effetto trombocitemico, di stimolazione della formazione di piastrine maggiore nelle donne e nei pazienti chirurgici, che può provocare, al contrario, problemi di coagulazione.

ALTRI COMPOSTI ANTICOAGULANTI PARENTERALI

Al di la delle eparine ci sono altri anticoagulanti somministrati per via parenterale, che agiscono con meccanismi diversi.

Le sanguisughe devono la loro capacità di succhiare litri di sangue perché hanno nella loro saliva importanti composti capaci di attività anticoagulante: l'uridina è il più famoso di questi. È stata isolata una ventina di anni fa e ne sono venuti fuori questi tre composti [il prof non li cita, comunque sulla slide 16: Lepirudin, desirudin, bivalirudin]. Sono sostanze che legano direttamente la trombina, quindi impedendo la formazione del coagulo di fibrina.

Sono stati prodotti anche altri composti dotati di attività anticoagulante [il prof non cita, ma dalla slide riporto: *1) Agatroban, sintetico da arginina, lega trombina; 2) Drotrecogin alfa, Prot C attivata ricombinante, lega e inattiva Va e VIIIa*] fino all'antitrombina ricombinante, che però è usata quasi esclusivamente nei pazienti con carenza congenita, ereditaria, di antitrombina. Questi sono al momento in uso soprattutto tra i pazienti in cui l'intolleranza all'eparina è troppo forte.

Poi, dal punto di vista della facilità d'uso e del margine di sicurezza, i derivati dell'uridina tendono ad essere preferibili. Questi hanno come svantaggio il fatto che costano di più.

ANTICOAGULANTI ORALI

Un discorso diverso va fatto per gli anticoagulanti orali: sia come meccanismo di azione, che come motivo al loro uso.

I farmaci sono quelli che vedete qui (slide 17): il Dicumarolo e il Warfarin sono i più conosciuti, li trovate anche in drogheria dove vedete dei topi [??, so che fa ridere ma capisco questo, ndr].

Meccanismo d'azione

[slide 18] Hanno un meccanismo di azione specifico poiché sono antagonisti della vitamina K. Questa è un cofattore in un processo enzimatico richiesto durante la sintesi di alcuni fattori della coagulazione, in particolare II, VII, IX e X e la proteina C ed S. Questi sono attivi se sono carbossilati: perché questo avvenga sono necessari residui di glutammato e la carbossilazione richiede CO_2, O_2 e vitamina K ridotta, è catalizzata dall'enzima γ-glutamilcarbossilasi e con la carbossilazione si consuma la vitamina K che poi deve essere rigenerata attraverso una epossido-reduttasi che la trasforma in vitamina K pronta per l'uso. Quindi c'è una necessità di consumo di vitamina K e di ossidazione per il processo di carbossilazione con formazione di epossido; quindi poi una sua riduzione attraverso le epossido-reduttasi.

Gli anticoagulanti orali sono degli analoghi strutturali della vitamina K, quindi sono inibitori competitivi per il substrato della reduttasi. Non essendoci rigenerazione di vitamina K il processo si ferma e quindi si ha una perdita di sintesi dei composti.

[slide 19] Naturalmente l'efficacia del farmaco dipende dal fatto che i composti già sintetizzati e presenti nel sangue scompaiano, a fronte di una ridotta produzione data dal farmaco stesso. Il tempo necessario per la comparsa degli effetti dipende dall'emivita dei fattori già presenti, che varia da 6 ore per il fattore VII a più di 2 giorni per la trombina.

Problematiche di utilizzo

Questo crea due problemi:

- Un problema è legato alla durata dell'effetto, quindi a quanto urgente è l'intervento che intendo fare: se sono in urgenza perché c'è un grosso problema di trombosi e voglio bloccare immediatamente la capacità coagulatoria del paziente è meglio intervenire con degli anticoagulanti sistemici come eparina ed eparinoidi in modo da bloccare il processo coagulatorio. Questo richiede due giorni per essere fatto.

- Inoltre è un processo metabolico, perché si va ad inibire gli enzimi che devono mettere in condizione un altro enzima di funzionare, per produrre una riduzione di alcune proteine che possono avere un'emivita anche diversa. Per cui il vero problema degli anticoagulanti è la taratura del dosaggio. È talmente un problema che ha portato alla creazione di centri, attorno a laboratorio di analisi, dedicati esclusivamente a pazienti che fanno la terapia anticoagulante.

Chi per caso ha assistito al convegno sulla farmaco genetica avrà compreso che c'è una grossa differenza di patrimonio genetico individuale che può riflettersi sull'efficacia della terapia attraverso diversi sistemi. Sicuramente uno dei sistemi più importanti, attraverso il quale la nostra genetica influenza la nostra risposta ai farmaci, è il polimorfismo ai citocromi: composti enzimatici per loro natura preposti al metabolismo degli xenobiotici. Il fatto di avere un genotipo rispetto ad un altro per alcuni farmaci può essere totalmente indifferente, ma nel caso degli anticoagulanti è un importante fattore di variabilità che ci porta a vedere che la presenza di particolari genotipi all'interno di uno stesso citocromo può portare anche a riduzioni importanti (fino anche all'80%) dell'efficacia di alcune terapie.

Il problema non è solo che il paziente che sanguina se sbagliamo la terapia o che se facciamo una terapia troppo bassa abbiamo rischio di trombosi, ma il vero problema, che con l'eparina è superabile (se ho dato una dose scarsa ne do ancora, se ne ho data troppa do la protamina), è che prima di accorgervi come stanno andando veramente le cose avete bisogno delle famose 50 ore. Se avete sbagliato esagerando la dose, o si sono create situazioni per cui la terapia è diventata troppo forte, prima che il paziente riesca a ritornare a coagulare bisogna che si sintetizzino i fattori mancanti. Voi avete bloccato la sintesi, la vitamina K ha ridotto l'attività coagulante [??], ci ha messo due giorni per farlo e poi vi accorgete che la terapia è troppo alta, state ammazzando il paziente e vi fermate, non date più gli inibitori della vitamina K, ma ci vogliono altri 2 giorni prima che il paziente ricostruisca il suo patrimonio di proteine mancanti. Quindi il monitoraggio della terapia diventa estremamente importante e necessario in questi pazienti.

La sensibilità agli anticoagulanti, oltre a fattori genetici è legata [slide 20 e 21]:

- alla disponibilità della vitamina K: voi state facendo una inibizione competitiva, quindi se vi mangiate un quintale di spinaci, che sono molto ricchi di vitamina K, c'è una competizione tra la vitamina K che state inibendo e quella che mangiate;

- La flora intestinale come strumento di generazione di vitamine, compresa la K: questo è un altro fattore di variabilità che può intervenire anche nello stesso paziente magari nel corso della terapia;

- Anche l’età influisce: neonati, anziani e portatori di malattie epatiche sono molto più sensibili, perché già hanno un problema epatico, quindi dei processi di sintesi dei fattori della coagulazione.

- C’è poi un corredo di farmaci molto abbondante che riducono la risposta ad anticoagulanti orali:

1) ci sono antimicotici [griseofulvia, ndr] che riducono l’assorbimento;

2) i barbiturici inducono gli enzimi epatici, cioè stimolano la proliferazione di epatociti e quindi anche l’aumento di enzimi che servono per degradare il farmaco;

3) ci sono alcuni farmaci, per ora sperimentali, che stimolano la sintesi dei fattori della coagulazione (sono utilizzati come antidoti nel caso di overshooting di terapia anticoagulante).

- Ci sono poi farmaci che aumentano la risposta alla terapia anticoagulante orale.

1) Il motivo può essere quello di spiazzamento, ricordando che questi farmaci legano proteine plasmatiche per circa il 95-98%, quindi la quota libera effettivamente funzionante è dal 2-5% della quota che somministrate. Capite quindi che una piccola variazione della quota che somministrate di legare l’albumina (perché c’è un altro farmaco) significa che la quota libera va dal 3% al 7%, quindi raddoppia anche l’effetto (poiché quella biologicamente efficace è la quota libera, che normalmente è molto bassa). Farmaci come il fenilbutazone fanno un grosso spiazzamento di proteine plasmatiche.

2) Ci sono farmaci che interferiscono con il metabolismo, come il cloramfenicolo;

3) Alcuni antibiotici riducono la biodisponibilità orale;

4) Ci sono inibitori della sintesi di alcuni fattori, come i salicilati ad alte dosi, dove l’azione è anche di modulazione dell’espressione genica.

[vedi tabella slide 21] Questo è l’elenco dei farmaci, che spesso viene dato ai pazienti, che possono essere presi ma avvertendo il medico, perché il medico deve sapere che si possono avere delle interferenze. Ci sono farmaci che possono dare aumenti del tempo di protrombina (PT) per motivi farmacocinetici e altri che diminuiscono il PT.

Cinetica

Sono anticoagulanti orali perché sono assorbiti dal tratto gastrointestinale ma con un assorbimento lento e disomogeneo.

Più del 95% è legato a proteine plasmatiche. Ad alte concentrazioni plasmatiche la loro degradazione finisce per essere una cinetica di ordine zero, quindi saturabile.

Il metabolismo è soprattutto epatico con eliminazione renale.

Tossicità

Problematiche emorragiche. La terapia in urgenza è la trasfusione dei fattori mancanti e vitamina K endovena; in cronico è l'aggiustamento della terapia.

Altri elementi di tossicità sono le interferenze con l'appetito, fino ad una vera e propria anoressia.

[slide 23] Vi sono anticoagulanti orali di livelli ulteriori che sono chimicamente diversi dai Dicumaroici e hanno però lo stesso meccanismo d'azione.

Esiste poi una serie di nuovi anticoagulanti orali che sono assolutamente innovativi e più interessanti, perché non legano tutti i fattori della coagulazione ma nel legano qualcuno e in modo diretto: sono degli inibitori diretti dei fattori.

[Riporto la slide; il prof cita tutti e tre]

Nuovi anticoagulanti orali

Dabigatran etexilato

Profarmaco, convertito in dabigatran; blocca reversibilmente sito attivo di trombina

Superiore a warfarin in prevenzione ictus in pz con fibrillazione atriale

per trombo profilassi dopo terapia sostitutiva di anca o ginocchio

Apixaban (*Eliquis)*. Inibitore diretto di Xa

In fase III per prevenzione tromboembolia venosa

Non superiore ad altri x sindrome coronarica acuta

Non inferiore a warfarin x ictus con minore induzione sanguinamento

In studio per embolia sistemica in pz con fibrillazione atriale

Riduce costi di followup

Rivaroxaban

Inibitore orale di Xa

per trombo profilassi dopo terapia sostitutiva di anca o ginocchio

Le indicazioni sono le stesse degli anticoagulanti e l'efficacia non è molto diversa, ma il vantaggio è che sono molto più facilmente tarabili. Quindi non c'è bisogno del follow-up estremo che invece richiedono gli anticoagulanti orali; soprattutto la variabilità individuale, quando la terapia è stata consolidata, è molto ridotta: non ci sono problemi alimentari (se mangiamo frutta rischiamo di ridurre la capacità dell'anticoagulante orale, al contrario con la diarrea la potenziamo al massimo; se aggiungiamo che, generalmente, chi fa la terapia anticoagulante orale non è un ragazzino ma una persona anziana e la deve fare per lunghi periodi di tempo, integrare la terapia con le abitudini di vita talvolta si ritrova a dover correre in bagno perché sanguina dal naso ma non riesce a tamponare. Queste situazioni sono anche limitanti per l'autostima di questi pazienti).

Ci sono anche situazioni un poco più pesanti in cui è richiesta una terapia anticoagulante orale (potrebbe anche essere richiesta la terapia con eparina, ma bisogna iniettarsela): la qualità della terapia diventa anche una qualità dell'altro intervento che è stato effettuato: per esempio negli stent posizionati nei casi di stenosi delle coronarie. Il palloncino rimuove l'occlusione, ma talvolta lo stent è metallico, il problema è che sullo stent si forma l'aggregato piastrinico e il coagulo e quindi si ritorna alla chiusura. Gli stent e questi interventi di ricanalizzazione sono in genere da ripetere: per ritardare la ripetizione faccio l'anticoagulante orale. Ritarda quindi un processo che, non solo è traumatico per il paziente, ma che richiede anche qualche costo: sia lo stent di per sé (costa 30.000 €!) sia l'intervento, sia tutto il follow-up. Quindi impostare una terapia anticoagulante orale significa ridurre i costi, il tempo perso etc. Questi farmaci, quindi, per la loro semplicità nel produrre l'effetto anticoagulante e la costanza con cui lo fanno, stanno trovando sempre più successo ma con un problema: costano molto di più. Mentre l'anticoagulante [tipo Warfarin intende secondo me, ndr] lo trovate in drogheria per fare da topicida (quindi il costo è limitato), questi costano di più: la scatoletta costa anche 20€ al posto di 1€. [polemiche sulla politica sanitaria e sui limiti di budget, ndr].

I FIBRINOLITICI

[slide 24] Sono un altro mondo, anche se sempre associato al sistema cardiovascolare, perché riguarda l'intervento sul trombo già formato, quindi non un'attività preventiva. Non è come quando si fa un intervento sulle valvole cardiache in cui sappiamo che si è tolto dell'endotelio e possiamo avere dei problemi di trombi. In questo caso la situazione è diversa: il trombo si è formato e questo è la causa della patologia. La situazione tipica è l'infarto, ma anche tutte le situazione di occlusione vascolare causate da placca aterosclerotica, che portano alla deposizione di fibrina e cellule, che tamponano la mancanza di endotelio ma che occlude il lume vascolare.

L'introduzione di questi farmaci negli anni '70 ha radicalmente cambiato la prognosi dell'infarto. Fino a quell'epoca di infarto si moriva nell'80% dei casi al primo infarto, in fase acuta. Poi sono nate le unità coronariche, in cui la parte antiaritmica, con monitoraggio costante dell'ECG e l'utilizzo di farmaci per il controllo delle aritmie si è riusciti a tamponare la causa principale di morte: la fibrillazione e aritmie pseudofibrillanti. Dalle unità coronariche sono state trasferite alle unità mobili, sulle ambulanze. Ma il vero salto è stato l'introduzione della streptochinasi: questo enzima fibrinolitico se iniettato entro le 6 ore dall'infarto porta ad una radicale differenza prognostica. È il risultato di tutta una linea di ricerca basata sulla conoscenza, allora molto limitata, del sistema del plasminogeno.

Esistono dei fattori di attivazione del plasminogeno, presenti sia nel tessuto che nel sangue, ma anche tutta una serie di prodotti di origine batterica in grado di avere questa capacità. Si usano nelle

prime ore dall’infarto, dell’ictus e delle trombosi venose profonde (TVP), quindi negli interventi acuti.

[cfr tabella slide 24] La streptochinasi deriva dagli streptococchi, l’urochinasi dal rene. Ci sono altri fattori che sono trainati (?) quando il sistema della urochinasi è stato ben studiato dal punto di vista molecolare. I geni per l’urochinasi e per il t-PA1 sono stati isolati e con tecniche di DNA ricombinante sono state prodotte quantità di proteina sufficiente da essere usate in vivo, anche se magari costose.

Il t-PA è l’enzima che attiva il plasminogeno convertendolo in plasmina, la quale legandosi alla fibrina la degrada e produce prodotti di degradazione.

Accanto a questo fattore tissutale, presente in quasi tutti i tessuti e stimolato da alcuni fattori della coagulazione come meccanismo di controllo della cascata della coagulazione, esiste il sistema urochinasico, con significato più diffuso: non è soltanto un attivatore di plasminogeno ma è presente in moltissime cellule e ha un ruolo molto importante nei processi di metastatizzazione di molte linee tumorali. Questo è un enzima proteolitico che cliva anche proteine della lamina basale e aiuta la cellula a spostarsi da un punto di adesione all’altro.

[slide 25] Le frecce blu indicano l’attivazione della via, le frecce rosse indicano il controllo negativo. Accanto al t-PA abbiamo anche i rispettivi inibitori [PAI 1 e 2, ndr] e per la plasmina abbiamo l’α_2-antiplasmina e l’α_2-macroglobulina. La trombina stessa funge da inattivatore della plasmina [dubito: reminescenze di patologia mi dicono che sia un attivatore del plasminogeno, ndr]. Questo è un sistema molto studiato: le conoscenze del ruolo funzionale sono più rapide di quelle che sono le disponibilità farmacologiche.

Dal punto di vista farmacologico c’è poco: abbiamo i farmaci visti prima [slide 24] di uso nelle emergenze postinfartuali o nelle occlusioni acute.

Il prof dice che ha preparato delle lezioni molto cliniche, per riassumere il significato di utilizzo del farmaci visti sino ad ora. In particolare nello scompenso cardiaco e nell’ipertensione.

Fa un sunto degli argomenti che saranno trattati nelle lezioni successive. Un appunto importante è che gli antiaggreganti li tratterà nel contesto dei farmaci antinfiammatori.

[altre polemiche sull’utilizzo scorretto dei farmaci e spiegazione degli ECM]

Non so che classificazione vi fanno per l’insufficienza cardiaca: questa è quella usata dall’associazione dei cardiologi americani [non so a che presentazione si riferisca]. Questa divide l’insufficienza cardiaca in livelli che sono funzione della sintomatologia di base del paziente.

Per esempio nella prima fase il paziente non ha evidenti segni di limitazione delle sue capacità fisiche, non c’è accorciamento del respiro, non sente o sente poca fatica e quanto fa uno sforzo ha soltanto delle palpitazioni con poca tachicardia. Non necessariamente questo paziente sta bene perché può avere altri sintomi che influiscono sulla qualità della vita: per esempio ha le caviglie

gonfie o l’ascite, o una serie di manifestazioni del fondo oculare, che indicano un problema di regolazione dell’attività cardiaca con tutto il suo sistema. Per cui il paziente sta andando verso uno scompenso: il cuore sta lavorando ma è arrivato al limite.

Il limite si comincia a vedere nella classe II dove il paziente comincia a capire di non essere più in grado di compiere sforzo fisico, anche banale, va in affanno facilmente, sente tachicardia con normale attività fisica. Se il paziente, però, si mette tranquillo non ha particolari sintomi.

Nella classe III l’attività fisica è fortemente limitata, c’è una riduzione della capacità di respirare e il cuore va in tachicardia con un’attività fisica sempre inferiore ma a riposo il paziente è a posto.

La classe IV è quella che tipicamente vedete in reparto. Ci sono limitazioni severe dell’attività, affanno, tachicardia e palpitazioni con un qualunque livello di attività fisica con sintomi che compaiono anche a riposo.

Questa è la classificazione. I principi di base sono:

- Aumentare la forza di contrazione del cuore;
- Ridurre la massa di volume da spostare;
- Ridurre le resistenze periferiche;
- Ridurre il lavoro, cioè il ritorno venoso (?).

Questi sono i quattro principi meccanici sui quali si sono dei farmaci. Nei file che vi lascio [non so quali, ndr] vengono ripresi i farmaci, alcuni che non avete visto come nitroprussito e ??. Ci sono delle linee guida sul ruolo dell’esercizio fisico nello scompenso cardiaco, sia in fase di prevenzione sia in fase di terapia. Siccome l’attività fisica consente un risparmio di farmaci non indifferente e un aumento della qualità della vita enorme, anche nei pazienti con scompenso è necessario prescrivere l’attività fisica, quindi è necessario considerare l’attività fisica come un farmaco. Non stupitevi se all’esame vi chiederò anche dell’attività fisica perché è come un farmaco.

Dice ancora che ha lasciato i file delle due lezioni interattive.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 26/3/2013 (1)

LEZIONE FARMACOLOGIA DEL 26/03/2013

SBOBINATORE: ALESSANDRO CIVETTINI

REVISORE: MARINA GAULE

PROF.: FUMAGALLI

(*riferendosi ad una slide)* Fatta questa classificazione dei farmaci, come ve lo immaginate il paziente?

Vedete che ha un edema declive, un po' di rumori polmonari, perché si sta accumulando acqua. Proviamo a ragionare sul paziente, qual è il vostro primo approccio? Storia del paziente: senza entrare nel dettaglio classifichiamo questa patologia come uno scompenso cardiaco moderato dovuto ad un'insufficienza valvolare, per cui quando il cuore butta fuori sangue dal ventricolo, ne torna indietro un po' per motivi vari, malattia reumatica, le valvole sono diventate insufficienti, quindi abbiamo un' insufficienza meccanica. La terapia è un intervento chirurgico, e in attesa dell' intervento chirurgico abbiamo il paziente scompensato, moderatamente scompensato: si sentono dei rumori cardiaci oppure ha dei declivi pronunciati (credo intenda edemi nelle zone inferiori del corpo), però per il resto si affatica facilmente e ha il fiato corto, ma non è un quadro d' urgenza. Il paziente alla fine arriva da voi perché ha sentito la moglie che ha sentito la nipote che ha sentito la zia che ha sentito l' amica che ha letto su novella 2000 di questa patologia, poi va dal medico di famiglia che gli dice di stare tranquillo e prendere il Cefalon, e l' ha rimandato a casa, poi la decima volta ha pensato di andare a farsi vedere da uno specialista ed è arrivato da voi (intende dire che il paziente non è in quadro grave e ha aspettato del tempo dall' inizio dei sintomi a quando è giunto allo specialista). Quindi non ha problemi di sopravvivenza, quindi qual è il primo approccio avendo individuato un problema che poi il cardiochirurgo risolverà? Specifichiamo che non ha aritmie. Qual è il primo intervento che fareste in un paziente che si affatica però non è che abbia grossi problemi, tranne che si riempie un po' d'acqua, si formano edemi.

Usiamo un **diuretico**, ma quale? Ricordate che ne abbiamo visti di tre tipi. Uno che agisce sull' ansa (detti anche ad alto tetto), un tiazidico o un risparmiatore del potassio? Con quale di questi interverreste? Lo scopo per cui si sta dando il diuretico è ridurre l' acqua. Quindi per usare un diuretico che riduca veramente l' acqua, che faccia buttare fuori urina uso un **diuretico dell' ansa**. Intanto il diuretico si dà per ridurre il lavoro del cuore, aumentando la diuresi, cioè eliminando acqua, e anche per ridurre l'edema declive. Quindi usiamo un diuretico dell' ansa, che è estremamente efficace perché, agendo sulla parte del rene che serve a fabbricare l'iperosmolarità della midollare, controllano la quantità di urina e la quantità di sodio che viene secreta. Abbiamo una corticale isosmotica e una midollare iperosmotica, quindi quando l' urina passa per la midollare iperosmotica, questa succhia via l'acqua dall' urina; se io riduco l' osmolarità della midollare l' urina viene eliminata maggiormente, quindi risucchio meno acqua e l' urina se ne va via. Quindi usando un diuretico diminuirà la quantità di acqua e di sodio nel corpo. A che cosa fate particolarmente attenzione? Che sintomi guardate? C'è un suggerimento di guardare la pressione.

Studente : mi ricordo che aveva detto che uno dei problemi dei diuretici dell' ansa ad alto tetto era che dopo la perdita di acqua massiccia all' inizio bisognava ridurre il diuretico per evitare l'attivazione del sistema renina angiotensina, quindi dopo uso un ACE inibitore per bloccare questa attivazione.

Scusate ma io sono molto più semplice. E ricordate che la semplicità è il metodo di lavoro. Voi date un diuretico, come controllate che il paziente prende il diuretico e soprattutto come guardate se ha effetto?

Misurate l' urina!! Voi dite: prenda il diuretico e misuri la quantità di urina. Perché? E' uno sfizio o è una cosa importante? E' per vedere se funziona oppure se la fiala o la pillola che gli avete dato non è sufficiente e quindi il paziente prende il diuretico, ma non perde liquidi. Quindi quando date un farmaco, dovete seguire il sintomo.

Domanda: *ma avrebbe senso controllare il peso?*

Risposta: si, altra ipotesi è controllare il peso, cosa ti aspetti dal peso? Che diminuisca. Ok, nei pazienti scompensati è sempre importante il controllo del peso per monitorare l' effetto del diuretico perché visto che quel dosaggio funziona si dice al paziente di controllare il peso (non è che il paziente abbia gioia nel riempire la bottiglia di acqua minerale con la pipì, per cui la quantità di urine la misura all' inizio, poi si annoia e la perde). Invece il controllo del peso è già una cosa più banale da fare. Quindi in prima fase per controllare se il paziente effettivamente ha vantaggio dalla terapia controllo il volume di urina e intanto controllo del peso. Dal controllo del peso probabilmente cosa vi aspettate? Cosa succederà con il peso? Diminuisce in continuazione finchè rimane uno scheletro vivente? Il peso diminuirà un po' e poi si stabilizzerà, e a quel punto smettete di controllare il peso? No, ma a questo punto si continua a controllare il peso, che diventa il riferimento per determinare se il paziente rischia di andare in iposodiemia (perderebbe sodio perché perderebbe troppo peso) oppure se la situazione si sta riaggravando (se aumenta il peso). Quindi il monitoraggio del peso diventa lo strumento che insieme al monitoraggio della quantità di urina vi fa seguire gli effetti della terapia diuretica. Ricordate di usare sempre strumenti semplici (si riferisce al controllo del peso) così che anche il paziente riesca ad utilizzarli, sennò siete obbligati ad andare a casa sua ogni giorno. Adesso non immaginatevi l' ospedale, immaginatevi i medici di famiglia che sapete per esperienza personale che il medico di famiglia farlo alzare dalla sua sedia è un miracolo, e immagino che anche voi farvi alzare dalla vostra sedia sarà un miracolo. Però se avete il telefono potete mantenere un contatto telefonico e via sms o quant' altro, e il paziente vi può dire ogni mattina qual è il suo peso, voi lo segnate sul software che avete a disposizione, il paziente è motivato dal fatto che voi lo seguite e voi lo seguite senza alzarvi dalla sedia e siete felici e contenti. Però appunto è facile, a meno che non si rompa la bilancia non è un problema; chiedere misurazioni più complicate diventa non interpretabile dal paziente, come anche la stessa raccolta delle urine, i pazienti ve la fanno per qualche giorno ma poi si stancano.

Bene, terapia con il diuretico, state monitorando che è efficace perché state monitorando il volume di urina e state monitorando l' abbassamento del peso, vedete che il peso si riduce poi si stabilizza, quando lo guardate imparerete a guardare i sintomi iniziali, quindi dove aveva gli accumuli di liquidi, caviglie piuttosto che polmoni o addome, vedete come sta andando la situazione.

Cautele: qual è il problema principale che potrebbe sorgere al paziente trattato con il Lasix? Noi abbiamo fatto perdere quantità di sodio e di acqua.

-L' *ipopotassiemia* potrebbe essere il problema. Come si manifesta? Voi avete due possibilità, naturalmente non potete mettere la testa nella vena e assaggiare quanto sodio o potassio ci siano, lo potete fare mandando il paziente a fare il *prelievo*. Però al di là di quello, un qualche cosa che vi fa venire il dubbio per cui dite oh!, vada a controllare il potassio che è meglio.

Studente: aritmie. Si, potrebbe essere l' insorgenza di aritmie, oppure?

Studente: potrebbe avere spossatezza, debolezza. Si, oppure?

Studente: Crampi: ad esempio di notte al paziente questi possono venire oppure camminando semplicemente. Da bambini i crampi potevano venire ad esempio quando al mare si sudava molto. Il bambino perde l' equilibrio elettrolitico molto facilmente per cui è più facile per un bambino andare in ipopotassiemia rispetto ad un adulto. L' apparato muscolare comunque è uno dei più sensibili alle alterazioni di potassio.

-Sicuramente c'è anche un problema di cuore. Il problema del cuore potrebbe un po' confondere nel senso che l' aritmia gli potrebbe venire per i fatti suoi, perché tra i motivi di un' aritmia ci potrebbe essere sì il difetto elettrolitico e malfunzionamento renale, però può essere un difetto della forma del

cuore, un atrio dilatato ha un circuito molto lungo che finisce con un ritardo rispetto ad una situazione normale, e rischia di scatenare un fenomeno di rientro, e quindi dare un' aritmia casuale, un'extrasistole o una fibrillazione atriale che magari il paziente non sente come sintomo però gli può alterare profondamente la frequenza cardiaca. Per cui l' aritmia può venire al cuore, però forse è meglio che noi ci muoviamo un po' prima che venga fuori l'aritmia, e comunque potrebbe non essere legata al nostro trattamento, può essere legata all' insufficienza cardiaca.

Però per adesso stiamo guardando un paziente non aritmico, che ha una predisposizione e che voi state trattando in prima istanza con un diuretico, lo monitorate seguendo il peso e la perdita di urine, tenete le orecchie aperte e gli occhi pure per guardare che non abbia sintomi e controllate l' ipopotassiemia. Quindi il sintomo principale dell' ipopotassiemia è il crampo, che si spera non sia cardiaco! Inoltre seguite la parte aritmica.

A questo punto il paziente ha un miglioramento ma continua ad avere edemi, e vi convincete che il trattamento con un diuretico non è sufficiente, bisogna aggiungere qualcosa.

Piccola digressione. Studente: i diuretici dell' ansa portano anche ad ototossicità? Risposta: il lasix può dare ototossicità, cioè creare problemi all' udito, ma nell' ordine degli effetti collaterali si presenta prima il crampo, infatti l' ototossicità si presenta a dosaggi molto alti, usati per trattare insufficienze renali, e si manifesta come fischi nelle orecchie. Ti assicuro per esperienza che la presenza di fischi è così frequente e comune che prima di rendersi conto che è dovuta al farmaco ce ne vuole. L' ototossicità non va comunque sottovalutata se il trattamento è fatto su un bambino di 10 anni, ma nelle persone sopra i 60 anni, che hanno magari già problemi di udito per conto loro, è cero che aggrava l' otosclerosi, ma preferisco vivere sordo che morire affogato nella mia acqua. E' un sintomo più che poco rilevante, poco RILEVATO. E' un sintomo che va paragonato al vantaggio. E' un sintomo che nella tipologia di paziente che abbiamo immaginato, di una certa età con insufficienza cardiaca che quanto prima dovrà andarsi a farsi operare per cambiare le valvoline, probabilmente già porta l' apparecchio acustico per i fatti suoi. Come potrebbero insorgere altri problemi tipo il calcio o il magnesio. In questo momento sto cercando di indirizzarvi verso un approccio anche positivo al farmaco, va bene che ci sono gli effetti collaterali ai quali bisogna stare attenti, ma non impediamoci di lavorare se ci sono gli effetti collaterali, cerchiamo di vedere se c'è l'effetto. Bisogna stare attenti agli effetti collaterali quando questi sono molto pericolosi.

Quindi vi rendete conto che la perdita di peso c'è stata, la perdita di liquidi l' avete monitorata all' inizio, il paziente ha raggiunto un equilibrio di peso, avete corretto l' ipopotassiemia, in che modo? Aggiungendo un **risparmiatore di potassio** o dando potassio.

Ora quindi usiamo un diuretico dell' ansa e un risparmiatore di potassio, però continua a rimanere la sintomatologia da sforzo, il paziente non è in grado di svolgere bene gli esercizi che comportino un aumento di gettata cardiaca. Cosa volete aggiungere? Possiamo aggiungere un **inotropo positivo**, quale? es. un **digitalico**, che agisce anche sulla pompa sodio-potassio ATPasi delle cellule del cuore e del cervello e quindi ha effetti diretti sulle proprietà contrattili ed elettriche del cuore, ma hanno anche degli effetti indiretti mediati dalla forte attivazione del vago, e questi compaiono prima degli effetti meccanici. Decidete di dare un digitalico. Qual è il sintomo forte che compare?

Studente: vedo se compare bradicardia. La <u>bradicardia</u>, l' effetto è indiretto. Per monitorare se il digitalico abbia effetti collaterali si misura la frequenza cardiaca (eff. Collaterale sarebbe bradicardia). La frequenza era 90 quanto vi aspettate che scenda? A 89? Un po' di più eh.. avete altri strumenti "telefonici", da medico di famiglia, non da ospedale, per monitorare l' efficacia?

Studente: la pressione. Non abbiamo detto che la pressione è uguale? Dove volete metterla la pressione? Abbiamo detto che il difetto è valvolare, non è un'insufficienza generata da problemi renali e via dicendo quindi non è un'insufficienza generata da sovraccarico di lavoro, è un' insufficienza meccanica che può associarsi all' ipertensione, ma non è necessario che vi si associ, può anche avere uno scompenso cardiaco e pressione bassa. Per non complicare la storia la pressione gliela lasciamo stare, facciamo finta che abbia una pressione normale. Allora la domanda è: vi aspettate un aumento di pressione? *Una ragazza risponde: no, io mi aspetto che si abbassi.* Lei dice che si abbassa. C'è una logica? Allora, qui è un consiglio pratico: andare a guardare sul libro, perché la logica può servire per ricordarsi qualche cosa al momento dell' esame, ma sul malato la logica è secondaria ai fatti. Se siete sul malato e gli state dando la digitale e notate una riduzione della frequenza che da 90 è scesa a 80 bene, se vi state chiedendo come faccio a prevedere la pressione che cambia andate a vedere sul libro se cambia la pressione e poi andate a vedere come fate a monitorarlo, non concedetevi la libertà della logica, concedetevi la durezza del dato di fatto. Io immagino che le cose vadano così, ma poi devo essere sicuro che vadano in quel determinato modo. La pressione in linea di massima in questa tipologia di paziente non dovrebbe cambiare, ne mi attendo nel paziente che non ha la pressione sotto la suola delle scarpe un rialzo. Un conto è se siamo partiti con un paziente che ha un' insufficienza cardiaca con una Pmax di 80, allora sì mi aspetto che aumentando la gittata cardiaca salga la pressione, e anche il mio intervento terapeutico è proprio mirato all' aumento della pressione.

Qui ho un paziente molto border-line che semplicemente io ho visto che riuscivo a controllare con il diuretico dell' ansa ma non quanto volevo, così ho deciso di andare su un inotropo positivo, ho deciso di andare sulla digitale, e lo strumento che ho per controllare l' andamento è la frequenza cardiaca. Per misurare se l' assunzione del digitale produce un miglioramento nel paziente, un altro metodo che posso usare è il motivo per cui glielo sto dando. Perché glielo sto dando? Per l' insufficienza da sforzo, e allora gli faccio la <u>prova da sforzo</u>, cioè se devo monitorare l' efficacia del farmaco e il mio obiettivo è fargli superare quell' ostacolo, verifico che superi quell'ostacolo. Posso avere anche altri strumenti però stiamo cercando di immaginarci in una condizione non da specialista quindi non del paziente ricoverato, al paziente ricoverato gli fai fare altri 200 esami, dall' ecocardiografia all'ECG e altri esami, però in questo caso il paziente è a casa, voi lo state seguendo con professionalità però senza gli strumenti diagnostici di un reparto di cardiologia, quindi dovete un po' giocare con la vostra conoscenza e capacità di cogliere i sintomi. Allora monitorate l' insufficienza nella prestazione.

La digitale può diventare farmaco di scelta soprattutto se si sono verificate delle <u>aritmie</u>, magari la fibrillazione atriale o qualunque di quelle aritmie che nascono nell' atrio, che sapete che viene sfondato dall' eccesso di pressione di carico; normalmente quello che succede è che il sangue dal ventricolo sx deve andare nell' aorta e dal ventricolo dx dovrebbe andare nell' arteria polmonare, invece nell' insufficienza valvolare refluisce indietro nell' atrio, quindi l' atrio che è sottilino si gonfia e alla fine avete degli atri enormi. Nel paziente con insufficienza cardiaca da difetto valvolare, uno dei segni sono gli atri dilatati. Quindi l' aritmia se non è sorta gliela fate venire poi col diuretico, quindi a ragione dovete stare attenti all' aritmia. Nel caso di aritmia atriale non c'è da preoccuparsi perché tende a spegnersi nell' atrio, l' atrio meccanicamente non è molto rilevante, nel caso di uno scompenso cardiaco un atrio che non si contrae dal punto di vista emodinamico è poca roba. Il problema vero è impedire che l' aritmia che c'è nell' atrio, il flutter o la fibrillazione che sono depolarizzazioni a caso un po' dappertutto, per cui l' atrio sembra un sacco di vermi, continua a muoversi e non riesce a fare la contrazione; il vero problema è quanti stimoli raggiungono il ventricolo, in quel caso il sintomo che il paziente avverte è tachicardia, magari anche aritmica, e noi dobbiamo controllarla, e la scelta della digitale a quel punto diventa a doppio significato: inotropo

positivo, ma anche via vago, attraverso stimolazione vagale diminuisce la velocità di conduzione atrioventricolare e diminuzione della frequenza di base, ma soprattutto, se c'è un' aritmia sopraventricolare impedisce che questa si diffonda nel ventricolo. Quindi digitale scelto per aumentare la forza di contrazione diventa una scelta bellissima se c'è anche una fibrillazione atriale, perché protegge il ventricolo.

Facciamo ora l' esempio che non interveniamo con la digitale, non interveniamo direttamente sulla forza di contrazione del cuore. Quale scelta fareste? *Una ragazza risponde: se il paziente avesse tachicardia da sforzo, affanno eccetera magari potrei dargli un beta-bloccante che impedisca che queste risposte siano così massicce.* Un' altra scelta potrebbe essere un **beta- bloccante** che non agisce tanto sulla forza, ma protegge il cuore dalle situazioni di stress indotte dall' ortosimpatico. Un' ottima idea. Come si monitora? Per monitorare se il farmaco funziona si monitora la frequenza cardiaca. La motivazione per cui si usa è esclusivamente quella di impedire lo stress da stimolazione simpatica? Usando il beta-bloccante si riduce anche la quantità di ossigeno che serve al cuore per lavorare. Chiaramente nel paziente scompensato questa motivazione è da seguire con le antenne tutte tirate su perchè ovviamente in un paziente scompensato abbiamo una gittata cardiaca scompensata. E' inferiore alle esigenze e gliela stiamo andando ad abbassare. In questo caso il vantaggio energetico che abbiamo ottenuto andando a ridurre il lavoro cardiaco è superiore allo svantaggio emodinamico che l'uso di questi farmaci ci provoca. Se volete ridurre un pochettino lo svantaggio emodinamico cosa potreste fare? Gli state dando un beta- bloccante che abbassa la frequenza, avete solo questo come effetto dei beta-bloccanti? Avete altre possibilità da tirar fuori dai beta-bloccanti, scegliendo tra diversi beta-bloccanti? *una ragazza dice: forse si ha anche un effetto simpatico-mimetico.* Per migliorare il quadro si potrebbe usare un **beta-bloccante simpatico-mimetico**, se il paziente non è tachicardico, perché con il beta-bloccante rischiamo di abbassare un po' di più la frequenza e rischiamo di far partire una tachicardia ventricolare. Così andiamo a ridurre l' effetto da stimolazione dell' ortosimpatico quando fa l' esercizio, ma di base si mantiene un certo livello di stimolazione. Quindi delle tre generazioni di beta-bloccanti (non selettivi, selettivi beta1 e con attività vasodilatatrice) quale usiamo?

Vi serve un' attività vasodilatatoria? Fare una vasodilatazione dal punto di vita emodinamico che significato avrà? Allora, una vasodilatazione arteriosa, arteriolare, riduzione delle resistenze periferiche, riduzione del lavoro del cuore, quindi potrebbe funzionare, soprattutto se stiamo operando per controllare i riflessi compensatori che sono prevalentemente tachicardici. Se il paziente non è basso di pressione, e stiamo dicendo che il paziente non è uno di quelli con la pressione sotto la suola delle scarpe, ma è un paziente che và in giro per i fatti suoi, facciamo che ha una pressione di 120/80, è scompensato, ma con una pressione normale, quindi se anche gli abbassiamo un po' la pressione, può andare. *Una ragazza chiede: ma non abbiamo conseguenze a livello renale? E quindi stiamo già dando un diuretico che abbassa la pressione, poi aumentiamo il sistema renina-angiotensina che andrebbe a fare appunto…* C'è senza dubbio questo problema, un possibile rischio a livello renale dovuto al conseguente abbassamento della pressione, però non dovrebbe essere così importante. Ma vi viene in mente un altro vantaggio derivante dalla vasodilatazione, quali sono gli effetti compensatori a livello emodinamico? Un abbassamento, una dilatazione arteriolare significa abbassamento del carico, quindi può essere utile. Poi lei dice si, stiamo attenti che viene fuori lo scompenso renale, giustissimo, però dopo ci arriviamo. Adesso abbiamo immaginato una dilatazione arteriolare, ma potete immaginare una dilatazione venosa? Cosa succede se fate una dilatazione venosa? Oltre alla riduzione di resistenze arteriolari avremo una riduzione di quelle venose, che comporta una diminuzione del precarico, e il cuore lavora meno. *Un ragazzo chiede: ma se ho un paziente che tende a farmi edemi, togliendoli pressione in vena, non può aumentare questo rischio? Cioè se ho un diminuito ritorno venoso non aumenta il*

rischio di edema? Potrebbe .Possibile effetto collaterale in questo caso potrebbe essere l' aumento di edemi. Se si vuole evitare questo problema si usano beta-bloccanti di prima o seconda generazione, non di terza, perché tu dici: se vado ad aumentare la dilatazione venosa aumento il rischio di edema. Che differenza c'è tra prima e seconda generazione? Uno è selettivo e uno è non selettivo. Per evitare il problema degli edemi si dovrebbe stare attenti a non usare la terza generazione, perché quella ha un' attività vasodilatatoria, la differenza tra la prima e la seconda generazione è solo se sono selettivi beta-1 o non lo sono. Lei prima diceva: ma se io faccio vasodilatazione, abbasso la pressione di perfusione renale, posso aggravare un'insufficienza renale. E lui dice: se ha un edema e gli do una vasodilatazione venosa, rischio di aumentare l'edema. In questo caso si guarda. Perche una riduzione del ritorno venoso al cuore non necessariamente comporta un aumento della stasi periferica, perché si stanno gonfiando solo le vene di capacitanza, quindi non è lì che si sono creati gli edemi, ma è sotto. Generalmente nello scompenso cardiaco tu hai un aumento del ritorno venoso con una pressione aumentata. Quindi la pressione di ritorno venoso a quel punto bisogna casomai cercare di ridurla. La riduzione di carico significa riduzione dell' ossigeno e questo a lungo termine (la riduzione di consumo di ossigeno da parte del cuore, ndr) è un vantaggio, a breve termine meno, e a breve termine non è un vantaggio nemmeno abbassare la pressione, perché c'è il rischio di insufficienza renale. In questo caso dare un farmaco che riduca la gittata cardiaca che abbia anche effetti emodinamici generali di riduzione è un po' una scommessa che si fa, che nel caso dell' insufficienza cardiaca è una scommessa che ha senso ed è probabilmente vincente, ma necessita di un monitoraggio molto accurato. Perché se si dà un beta-bloccante di terza generazione o, se si vuole lavorare esclusivamente sul ritorno venoso potreste dare i nitroderivati a lento assorbimento, somministrazione 24h al giorno, che comportano una piccola riduzione del ritorno venoso e un gran vantaggio a lungo termine. In questo caso bisogna stare attenti all' effetto tossico, piuttosto che all' effetto terapeutico. L'effetto tossico è in realtà potenzialmente tossico, non è detto che si realizzi, è vagamente importante. Quindi se mi rendo conto che usando questi farmaci aumentano gli edemi posso agire aumentando il diuretico o decidere di cambiare terapia. Devo quindi giocare sull'esperienza e guardare. Perche guardare? Perche siccome l' effetto dei farmaci non è uguale per tutte le persone, bisogna confrontare quello del vostro paziente con i dati pubblicati in letteratura. L' effetto di un farmaco rientra in un concetto statistico di efficacia, quindi andare a confrontare i vostri dati con quelli pubblicati è sempre fondamentale. Quindi fare riferimento ad una società medica di riferimento che dia delle linee guida, o al Ministero che dà delle linee guida. Ci sono molti siti, come quello del Ministero della Sanità o della Società Americana di Medicina, dove sono raccolte banche dati di questo tipo e ci sono varie linee guida. Ricordate che molti degli interventi sono un pochettino a rischio, se volete ridurre il rischio rifatevi alla cultura medica esistente, quindi alle società scientifiche e ai siti, ci sono tutta una serie di siti ufficiali per la consultazione. Spero sarete sufficientemente svegli per capire che bisogna andare a vedere il sito della General Surgery degli Stati Uniti o del Ministero della Sanità, o dell' associazione cardiologi americana, italiana, canadese, piuttosto che andare a guardare il sito di Natura Viva o cose di questo genere.

studente: ma i beta-bloccanti non danno anche problemi da sforzo, che erano i problemi del paziente all'inizio? Esattamente! i beta-bloccanti possono dare come effetto collaterale l' affaticamento. Vi stavo chiedendo quale beta-bloccante dare, perché c'è un problema con i beta-bloccanti, che è marcato con i non selettivi, è minore con gli altri, ma pur sempre c'è. Cioè selettività si, ma il beta-1 becca anche un po' il beta-2, e se becca il beta-2 cosa succede ai bronchi? Broncocostrizione con i beta-2. Quindi gli stiamo facendo un intervento per il motivo dello sforzo, ma nello sforzo bisogna respirare e al paziente stiamo dando dei farmaci che hanno potenzialità nei confronti della respirazione. Quindi posso non curarmene, posso comunque dire: vado col beta-bloccante, però suggerisco prima di dare questi farmaci di fare una valutazione che molti medici di famiglia possono eseguire nel loro studio. Quindi provvederemo a misurare con uno spirometro il volume respiratorio (la capacità vitale) e misurando poi se è modificato dopo l' assunzione dei

farmaci potremo decidere se sospenderne l' uso (dei beta- bloccanti). Meglio ancora sarebbe farlo prima di dare il beta-bloccante, perché se il paziente ha un cenno, non deve essere conclamato, di BPCO, anche lieve, non si usano i beta-bloccanti.

Quindi se non pensiamo al beta-bloccante a che altro farmaco potremmo pensare? I diuretici ce li abbiamo e ce li ricordiamo, non pensiamo ai digitalici, scartiamo i beta-bloccanti perché il paziente ha un pizzico di insufficienza respiratoria e quindi, magari non succede niente, però siccome abbiamo altri "formaggi da mettere su questi spaghetti" mettiamoceli. Un farmaco che si usa sempre. *Una ragazza dice: calcio antagonisti.* Qualcun altro ha un' altra ipotesi? Perché dire calcio antagonista non è sufficiente. *Una ragazza dice: attivi sul cuore.* Quindi gli diamo il Verapamil Diltiazem o la diidropiridina? *Risposta: Verapamil Diltiazem.* Che effetto ottieni? Avrai una riduzione della forza di contrazione. Allora: se abbiamo un problema di insufficienza cardiaca, dire che gli restituiamo la forza cardiaca abbassandogliela, non va bene. Al primo giro abbiamo detto: diamogli la digitale almeno siamo sicuri che gli aumentiamo la forza cardiaca, poi abbiamo messo il beta-bloccante, ma con il beta-bloccante non è che gli riduciamo la forza di contrazione, gli riduciamo le influenze di aumento di forza di contrazione indotte dal simpatico. E se li usiamo in un certo modo avvantaggiamo alcuni aspetti emodinamici per cui possiamo agire sulle resistenze periferiche, soprattutto interessanti sono i ritorni venosi, che riusciamo a ridurre. Non si sta dicendo di abbassare la forza di contrazione tout-court, cosa che è sempre possibile, però ci complichiamo la vita, dobbiamo aumentare una forza riducendola? Io proporrei un' altra soluzione più semplice.

Quale altra classe di farmaci è usata come il prezzemolo? I calcio antagonisti non gli chiamerei "prezzemolo". Lo sono in diverse patologie, ma non è che lo usi così tanto. *Una ragazza dice: un inotropo positivo che non sia il digitalico.* No. Allora se il paziente è così, un po di edemi, affaticamento da sforzo, il 90% dei medici gli dà i diuretici e… *una ragazza dice:* ***ACE inibitori***. Si .potremmo usare quindi degli ACE inibitori, che una volta erano l'unico "prezzemolo", da qualche anno anche i beta- bloccanti sono molto usati. Una volta dire che usavi un beta- bloccante per uno scompenso cardiaco (non si capisce bene, NDR),con uno scompensato non puoi usare un beta bloccante (si credeva, NDR), ci sono voluti studi successivi per capire che i beta-bloccanti sono utili, mentre gli ACE inibitori vanno "di colpo" (usati subito,NDR): perché? Perché direi che in un paziente come questo qui in cui c'è uno sfiancamento da difetto valvolare, non c'è una stenosi renale, non c'è un aterosclerosi di partenza che può far venire il sospetto che sta venendo fuori un' insufficienza renale, uso l'ACE inibitore. Cosa vi aspettate dall'ACE inibitore? Per prima cosa: lo date col diuretico o senza? *Un ragazzo risponde: con il diuretico.* Io ci lascerei il diuretico senza nessun problema, è addirittura un vantaggio. L' ACE inibitore cosa vi aspettate faccia sul potassio? L' ACE inibitore vi aumenta l' aldosterone o ve lo diminuisce? Diminuisce l'aldosterone, quindi per analogia ho un antagonista dell' aldosterone, quindi un risparmiatore di potassio. Con un ACE inibitore in linea di massima non mi viene il problema del potassio, gli do l' ACE inibitore, do il Lasix, sto attento al potassio ma è meno stringente che nel paziente che prende solo il Lasix e riduce i volumi cardiaci, altro vantaggio dal punto di vista trofico.(*Domanda di un ragazzo riguardante qualcosa del sodio ma non capisco, NDR). Risposta:* si, ma quello è soprattutto per l' ipertensione, qui siamo in scompenso, l' efficacia dell' ACE inibitore è anche legata al contenuto di sodio. Di solito il sodio lo tiriamo giù nell' iperteso, nel paziente scompensato non è il danno primario, per cui la quantità di sodio che deve perdere è inferiore. Diciamo che non è un momento di limitazione dell' uso, anche se perde un pochettino di efficacia ipertensiva non è un problema. L'ACE inibitori è tra l' altro la classe di farmaci che per prima e in modo più consistente è stata dimostrata una riduzione dei volumi cardiaci, quello che si chiama effetto trofico; cioè il cuore che si ingrossa per sostenere l' insufficienza cardiaca è un momento di scompenso tra richiesta del cuore di energia e supporto ematico. Quindi avremo un cuore con le pareti più sottili ed è meglio. Quindi gli ACE inibitori fanno questo in modo più marcato con un' azione che non ha nulla a che fare con la renina e via dicendo, ma che è legata alla stimolazione dei recettori AT1, per cui, non stimolandoli, il

cuore diventa più piccolo. Il volume cardiaco si riduce con gli ACE inibitori, e questo è un enorme vantaggio dal punto di vista trofico. *Una ragazza chiede: ma riduce anche il ritorno venoso?* C'è una riduzione dei volumi, più che dei ritorni venosi. C'è una riduzione comunque dei volumi circolanti dovuta alla riduzione di sodio.

Come si segue l' efficacia di questi farmaci? Mi aspetto una riduzione della pressione, perche gli ACE inibitori sono classificati come antiipertensivi. Questo non è quello che cercavate, se lui avesse avuto 180 dovevate guardare che la pressione calava, qui magari è 120 però un pizzichino cala, e quello è il segno che il farmaco sta funzionando e potete eseguire esami del sangue dove controlleremo la quantità di renina e cose di questo genere per misurare l' efficacia del farmaco. Anche qui gli effetti sono a lungo termine.

E' importante ricordare che per ogni situazione non esistono ricette già pronte, ma bisogna valutare caso per caso, facendo un ragionamento basato sulla cultura scientifica, e bisogna valutare il più presto possibile se il nostro approccio stia funzionando bene. Bisogna usare strumenti semplici per fare questo, soprattutto se non ci si trova in reparto. Se siete a casa dovete cercare un modo semplice e immediato. La terapia diventa lo strumento con cui si verifica l' accuratezza della vostra diagnosi. Se la terapia non funziona probabilmente c'è un problema di diagnosi, che o è fatta male oppure non è completa. La terapia che non funziona per il 90% delle volte è dovuta alla diagnosi che è fatta male o è incompleta. In alcuni casi ci possono essere varie alternative, e bisogna cercare di stare dentro quella più certa; per fare questo sono utili l' aggiornamento continuo, l' informazione sui siti web dedicati. Non era il caso di questa storia, ma in molte malattie cardiovascolari il primo intervento che si fa è quello fisico, il secondo è l' intervento dietetico. Il paziente con edema va trattato subito con un cambio di stile di vita, soprattutto se è scompensato. Il paziente scompensato e curato, nel 50% dei casi viene ricoverato nuovamente nel giro di 6 mesi: la terapia farmacologica nello scompenso cardiaco non è sufficiente. Va aggiunta una adeguata dieta ed esercizio fisico, improntato sulla resistenza e non sulla forza (corsa e camminata, non sollevamento pesi).

Sulle slide caricate sul sito ci sono delle linee guida in questo senso dell' associazione Americana di Cardiologia. Es: ricordati che devi fare un tot ore al giorno di questo, non fare quest' altro. Da noi c'è poca attenzione su questo punto di vista.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 8/4/2013 (1)

08/04/2013

FARMACOLOGIA

Prof. Leone

Sbobinatore: Carraro Marco

Revisore: Morbin Giorgia

Farmaci Antibatterici E Antimicrobici

Oggi e domani vedremo farmaci antibatterici e antimicrobici.

Come vedete da questa diapositiva la produzione mondiale e il consumo di antibiotici e antibatterici è legato a queste classi di farmaci, cefalosporine, macrolidi, chinoloni, penicilline, aminoglicosidi e tetracicline rappresentano di fatto le principali classi usate e le prime quattro in particolare.

Noi ci occuperemo essenzialmente di questi che sono i farmaci principali.

1) <u>BETA LATTAMICI</u>

a) PENICILLINE

Innanzitutto parliamo di quella che è, anche storicamente, la più importante classe di farmaci antibatterici.

Nel suo insieme possiamo raggruppare sotto il nome di betalattamici una serie di classi di farmaci che sono le penicilline - come quella scoperta da Fleming nel '28 e poi riscoperta e sviluppata dal team dell'Università di Oxford - che porta a far si che la penicillina sia, dopo i sulfamidici, il primo antibiotico in assoluto realmente efficace ad entrare in commercio nel '43.

Anche le cefalosporine, i carbapenemi e i monobattami appartengono a questa categoria in quanto hanno in comune:

- struttura chimica: anello betalattamico, fondamentale per l'attività antibatterica,
- meccanismo d'azione : inibizione della sintesi della parete batterica,
- attività di tipo battericida (cfr attività battericida vs batteriostatica),
- alcuni aspetti di allergia crociata,
- farmacocinetca molto rapida con emivite brevi,
- meccanismi di resistenza simili, in particolare la produzione di beta lattamasi che inattivato il farmaco. Possono anche esserci delle modificazioni sulle proteine leganti.

Analizzando più nel dettaglio:

- La caratteristica principale è l'**anello beta lattamico** che è il costituente identico per tutti i farmaci appartenenti ai beta lattamici.
- Le **beta lattamasi** sono dei meccanismi più diffusi di resistenza ed è proprio l'anello beta lattamico che è il punto di attacco, in particolare il legame C-O-N che viene spezzato e questo porta ad una perdita dell'attività.

- **Resistenza primaria** vuol dire che un certo batterio non è mai stato sensibile, non rientra nel suo spettro d'azione (quelle acquisite le abbiamo già viste).

  Questa resistenza della produzione di beta-lattamasi è comune a molti ceppi, stafilo-streptococchi, con produzione di enzimi con una certa specificità, tanto è vero che parliamo di penicillinasi e cefalosporinasi, ma più in generale sono degli enzimi abbastanza poco specifici come substrato e li chiamiamo beta lattamasi. Nella classificazione delle penicilline abbiamo farmaci che sono inibitori di questi enzimi e possono quindi proteggere la penicillina.

  Acido clavulanico e sulbactam hanno anche una debole attività antimicrobica, ma la loro principale azione è quella di essere **inibitore suicida delle beta lattamasi**.

  Il punto di attacco più rilevante delle beta lattamasi e degli inibitori suicidi è il residuo 244 in cui c'è un'ARG.

- Il meccanismo di inibizione della sintesi della parete cellulare avviene attraverso un' azione su degli enzimi che sono rilevanti per la formazione dei ponti peptidici fra i peptidoglicani.

  L'aspetto particolare è che l'anello è strutturalmente simile a quello che il substrato di questi enzimi, il legame inibente è di tipo competitivo, ma è reversibile.

Qui sono schematizzate le pareti cellulari dei G+ che hanno uno strato di petidoglicano più consistente rispetto a quello dei G-, c'è anche la presenza di acido lipoteicoico.

Ci sono delle differenze che sono anche alla base delle differenza di spettro tra i vari farmaci beta lattamici.

Qui è rappresentato il monomero del peptidoglicano come costituente principale della parete, vedete come ci sia anche una D-Ala e il dimero D-Ala-D-Ala il quale ha una somiglianza strutturale alla molecola betalattaminica.

Il **peptidoglicano** ha una sintesi in 3 fasi:

1. sintesi di precursori all'interno della cellula: Fosfomicina (analogo PEP), Cicloserina (analogo D-Ala-D-Ala), ormai poco utilizzati.
2. trasporto dei precursori attraverso la membrana cellulare: Bacitracina, polipeptide ciclico che inibisce la defosforilazione del bactoprenolo (trasportatore). Non più usata.
3. inserimento precursoni nella parete e la formazione dei ponti: Vancomicina, impedisce trans-glicosilazione e trans-peptidizzazione. Viene ancora utilizzata, oltre ai beta lattamici.

Le betalattamine inibiscono le proteine leganti le penicilline, queste penicilline-binding-proteins (PBP) legano le penicilline e hanno un ruolo nella attività della transpeptidazione: sono le transpeptidasi che fanno i ponti tra i vari peptidoglicani, quindi il nome è stato dato per questo.

Ci sono diverse PBP batteriche, per esempio in E. Coli ce ne sono 7, le transpeptidasi di parete che danno l' integrità strutturale della parete, per cui il risultato dell' azione dei betalattamici è la lisi per compromessa sintesi della parete e la cellula muore per la pressione osmotica.

Ci sono anche endopeptidasi e delle transpeptidasi dei setti che hanno un compito fisiologico nel mantenimento della forma e della dimensione cellulare.

Questo è quello che abbiamo visto prima, sempre la differenza tra G+ e G-, vedete le differenze nelle pareti e le PBP. L'evento finale è quello della lisi e sono coinvolti più enzimi, il meccanismo non è del tutto chiarito e probabilmente c'è anche la perdita inibitoria delle autolisine perché esistono questi enzimi che fanno sì che si possano inserire dei nuovi monomeri e poi dimeri di peptidoglicani, si formano poi i ponti.

La presenza delle penicilline, attraverso il legame delle PBP, fa sì che le transpeptidasi non riescano a formare i ponti tra i peptidoglicani, quindi si perde l'integrità strutturale della parete.

Le penicilline sono il gruppo storicamente più importante tra i farmaci beta lattamici e sono ancora oggi uno dei gruppi più utilizzati nonostante più di settanta anni dalla messa in commercio.

Le possiamo dividere in gruppi ed è bene ricordare questa classificazione.

1. primo gruppo è quello della penicillina G, prodotta dalla muffa del penicillium che ha contaminato casualmente una piastra prodotta da Fleming, quindi un prodotto biologico. Adesso si fanno per sintesi.

Lo spettro d'azione è indirizzato versi cocchi G+.

Oggi abbiamo a disposizione due penicilline G dette “benzilpenicillina”: b.potassica per via parenterale e b.benzatinica usata nella **sifilide**. La sifilide, un tempo più diffusa, chiamata mal francese o napoletano, era trasportata dalla truppe che invadevano i vari paesi legata alle abitudini sessuali. Il treponema pallidum è sempre stato sensibile alla penicillina G, ancora oggi, anche se ci sono ceppi resistenti, ma non è una resistenza così forte. Si usa la “preparazione in ritardo”, come la penicillina benzatina, che si deposita nel sito di iniezione. Si possono fare somministrazioni anche una volta al mese, molto utile anche dal punto di vista della compliance anche perché è una terapia che va avanti per molto tempo.

Si usa anche per la prevenzione della **febbre reumatica** nei paesi poveri perché costa pochissimo e ci sono pochi ceppi resistenti, è uno dei farmaci essenziali.

2. Secondo gruppo: è anche questo ormai poco utilizzato perché ha uno spettro d'azione limitato ai cocchi G+.

Questo gruppo è stato sintetizzato negli anni sessanta ed è resistente alle beta lattamasi.

Il capostipite era la **meticillina**, che non è più presente in commercio in Italia come la coxacillina, ma i ceppi che sono insensibili a questo gruppo di penicilline vengono chiamati meticillino resistenti.

Oxacilllina, **flucloxacillina** sono i principi attivi che noi oggi in italia abbiamo a disposizione. L'indicazione è per gli stafilococchi resistenti alla penicillina G, non molto utilizzate.

3. Terzo gruppo: la più utilizzata è l' **amoxicillina** che appartiene alle amminopenicilline con struttura abbastanza simile, modificata mediante inserimenti di gruppi diversi rispetto al gruppo strutturale base dell'anello beta lattamico.

Lo spettro d'azione è ampio, non limitato ai cocchi G+, ma anche G-.

Sono tre i farmaci in questo gruppo: amoxicillina, **ampicillina** e **bacampicillina**, profarmaco di per sè non attivo che deve essere metabolizzato per essere attivato. E' un precursore dell'ampicillina sviluppato per risolvere alcuni problemi di farmacocinetica (non viene molto utilizzato).

Ampicillina e amoxicillina vengono inattivate dalle beta lattamasi, quindi sono state create delle specialità di associazione con inibitori delle beta lattamasi:

- ampicillina con sulbactam,
- l'amoxicillina con acido clavulanico: antibatterico più usato nel nostro Paese (v. Augmentin); il secondo è l'amoxicillina da sola seguita dalle cefalosporine.

Ci sono delle differenze tra amoxicillina e ampicicillina che sono alla base del maggiore utilizzo della prima in quanto:

- possiede caratteristiche farmacocinetiche migliori,
- biodisponibilità orale del 90% contro il 40% dell'ampicillina: il cibo influenza la biodisponibilità orale dell'ampicillina, ma non quella dell'amoxicillina,
- le concentrazioni salivari e urinarie dell'amoxicillina sono superiori,
- l'alterazione della flora batterica intestinale è più frequente con l'ampicillina,
- l'attività dell'amoxicllina è superiore, a parte nel caso della shigella.

4. Quarto e ultimo gruppo ha una spettro molto ampio, ma è esteso allo pseudomonas aeruginosa. In Italia abbiamo la **mezlocillina** e la **piperacillina** che sono anche presenti in associazione con un altro inibitore (dice quale ma c'è qualcuno che continua a tossire). Vengono somministrate per via parenterale.

La piperacillina è particolarmente attiva verso lo pseudomonas aeruginosa che è una specie batterica che provoca infezioni molto rognose e difficili da debellare, quindi queste specie è bene utilizzarle risparmiandole, in modo da limitare l'insorgenza di resistenze. Di grandi novità negli antibatterici ne abbiamo avute poche e sempre con risultati deludenti e veloce insorgenza di resistenze.

Queste penicilline sono somministrate spesso con gli aminoglicosidi dato il sinergismo di azione in quanto la penicillina permette l'attraversamento degli aminoglicosidi che agiscono sulla sintesi proteica. Questa associazione è molto buona ma è da riservare a situazioni molto gravi.

Tendenzialmente si cercano di fare soprattutto terapie mirate con un solo antibatterico; nelle situazioni gravi anche terapie di associazione.

I dosaggi non ve li chiediamo particolarmente.

Le penicilline sono dotate di una buona **tossicità selettiva** (concetto che si applica anche ai chemioterapici antitumorali), hanno cioè la capacità di colpire il bersaglio tipico dei batteri - non presente negli eucarioti -: la parete cellulare, la quale conferisce una maggiore tollerabilità dei farmaci.

Il problema più rilevante sono le reazioni allergiche: l'**acido penicilloico** dà il potere allergenico a questi composti, quindi abbiamo frequentemente, grossomodo un 10% di frequenza di reazioni allergiche nei pazienti:

- eruzioni maculopapulari,
- orticaria,
- febbre,
- broncospasmo.

Le più gravi sono rare: abbiamo le due sindromi dermatologiche

1. la sindrome di Lyell
2. e di Steven-Johnson,

La prima è più grave perché l'estensione del derma che viene ustionato e maggiore e può portare alla morte del paziente, poi molto rara, 0,004% l'incidenza stimata dello shock anafilattico.

Altre reazioni avverse:

- diarrea, come i farmaci ad ampio spettro con terapia prolungata che possono alterare l'equilibrio intestinale,
- possono esserci disturbi elettrolitici, raramente,
- ad alti dosaggi può esserci neurotossicità, convulsioni, allucinazioni e coma.
- Possono esserci neutropenia, aumento transitorio di enzimi epatici, insufficienza epatica acuta, soprattutto con l'acido clavulanico.
- La meticillina che è il capostipite del secondo gruppo da soprattutto nefriti interstiziali e questo è il motivo per cui non è più utilizzata.
- L'amoxicillina e l'acido clavulanico sono tra gli antibatterici che, sempre con rara incidenza, più di altri possono dare danni epatici

(Prof: <<è proprio l'acido clavulanico, io i miei collaboratori abbiamo fatto uno studio su questo con risultati simili a quelli che vi mostro in cui il rischio di danno epatico per questa componente è più frequente, quindi la raccomandazione è che, per i soggetti con già un danno epatico, sarebbe da controindicare l'amoxicillina con acido clavulanico.>>)

b) CEFALOSPORINE

Le **cefalosporine** si dividono in generazioni, le **penicilline** in gruppi in base allo spettro d'azione.

In realtà è sempre una classificazione in base allo spettro ma segue un ordine cronologico.

1. Le prime cefalosporine erano quelle attive verso i cocchi G+. Le cefalosporine sono tantissime, in grassetto ci sono quelle più importanti. Sono inattivate dalle beta lattamasi, a parte la **cefazolina** per quanto riguarda la profilassi chirurgica, le altre non si utilizzano praticamente più.
2. Le cefalosporine di seconda generazione si utilizzano ancora e lo spettro si è spostato verso alcuni batteri G-, sono più stabili alla beta lattamasi. Più utilizzati sono **cefamandolo**, **cefuroxim**, alcune anche in chirurgia.
3. La terza generazione è la più utilizzata per il suo spettro ampio e molto esteso verso i G-, quindi sono dei buoni strumenti terapeutici, se ne fa uso anche a livello territoriale. Le più utilizzate sono **ceftriaxone**, **cefotaxime** e **ceftazidime.**

Le emivite sono brevi; se somministrate per via parenterale hanno una scarsa attività verso i gram+.

4. Infine c'è la quarta generazione che è rappresentata da un solo farmaco **cefepime**, anche questo per via parenterale, ha una buona attività sullo ***pseudomonas*** che è una sua caratteristica distintiva.

Ricordatevi gli aggiustamenti da fare in caso di insufficienza renale, in presenza delle quale ci possono essere accumuli del farmaco.

Le **reazioni avverse** hanno un quadro simile a quello delle penicilline, soprattutto bisogna stare attenti a quelle iniettabili perché in questi casi è più probabile lo **shock**.

C'è un'allergia crociata che, in base agli studi immunologici, sembra essere intorno al 20%: cioè il 20% di chi è allergico alle penicilline lo è anche alle cefalosporine ma, dal punto di vista clinico, questo accade nell'1% dei casi. Bisogna ovviamente stare attenti se un soggetto ha già avuto reazioni alle penicilline.

Le **altre reazioni avverse** hanno alcune somiglianze a quelle delle penicilline:

- allucinazioni,
- coma,
- alterazioni transitorie epatiche,
- nefrite interstiziale,
- diarrea.

Le prime 4 sono tutte poco frequenti.

Bisogna stare **attenti** a non somministrarle insieme ad altri farmaci nefrotossici, come gli aminoglicosidi, perché hanno una tossicità superiore a quella delle penicilline. Poi sono **controindicate** con i diuretici dell'ansa perché portano ad un accumulo dei livelli ematici di cefalosporine.

c) CARBAPENEMI

Altri beta lattaminici sono i carbapenemi: **meropenem**, **ertapenem**, **imipenem**.

L' Imipenem è in commercio insieme alle **cilastatine** poichè inibiscono le deidropeptidasi a livello renale che inattivano l'imipenem. Questo metabolismo a livello renale provoca metaboliti tossici in assenza di questo inibitore.

Sono da utilizzare nelle gravi infezioni nosocomiali perché hanno lo ***spettro di azione più ampio possibile.***

d) MONOBATTAMI

Altro farmaco è **l'aztreonam** che ha una azione solo sui G-, non va utilizzato in terapia empirica, non è un farmaco di prima scelta: si utilizza in seguito a test di microbiologia.

2)GLICOPEPTIDI: VANCOMICINA, TEICOPLANINA

AB CHE AGISCONO SULLA MEMBRANA: DAPTOMICINA

Altri farmaci che agiscono sulla parete sono vancomicina, teicoplanina, daptomicina con spettro d'azione sui G+.

- La **vancomicina** è un farmaco importante in infezioni nosocomiali, in particolare contro lo stafilococco.

Può provocare *neurotossicità*, ma la reazione più tipica è quella del *"**collo rosso**"*, legata al rilascio di istamina, generata in seguito ad un'infusione rapida.

- La **teoicoplanina** è simile ma è anche attiva su alcuni ceppi di S. Aureus resistenti alla vancomicina.

(ripete che vuole sapere i dosaggi in presenza di insufficienze renali)

3) FARMACI CHE INIBISCONO LA SINTESI PROTEICA

Gli altri farmaci sono quelli che inibiscono la sintesi proteica.

Il **ribosoma** della cellula **batterica** è un altro esempio di tossicità selettiva perché nei mammiferi abbiamo l'80s. Quindi, a parte **cloramfenicolo** e **tetracicline** - che hanno azione di inibizione anche a livello di alcune cellule mammifere - i più importanti sono: **macrolidi** e **aminoglicosidi** che non hanno effetto sulle cellule eucariote.

Le due subunita del ribosoma 70s sono la subunità 50s e 30s: la subunità 50s è quella su cui agiscono i **macrolidi**, la 30s è l'ambito su cui agiscono gli **aminoglicosidi** e le **tetracicline**, ricordatelo perché me lo dovrete saper dire.

La fasi della sintesi che vengono bloccate sono la fase 2 e la fase 3.

I più importanti di gruppi sono macrolidi, aminoglicosidi e le tetracicline, poi c'è cloramfenicolo, ormai poco utilizzato. I più utilizzati sono i macrolidi.

a) MACROLIDI: 50s

- I macrolidi li possiamo classificare in base <u>all'origine</u> come:

- naturali: **eritromicina**, oleandromicina, (li elenca tutti velocemente)

  TEMPO-dipendente

- sintetici, in cui poi possiamo dividere azalidi, **l'azitromicina** e i **chetolidi** che sarebbero un gruppo a parte ma che si trattano con i macrolidi perché sono simili, ma sono chimicamente a se stanti.

  CONCENTRAZIONE-dipendenti

- Li possiamo suddividere anche in base a quali sono i <u>costituenti dell'anello</u> che può essere:

- a 12 elementi,
- 14, 15 o 16.
- Poi abbiamo un derivato che è il chetolide che ha una struttura diversa.

Il blocco avviene a livello del ribosoma 50 s impedendo la fase 2.

I più importanti sono **eritromicina**, **claritromicina** e **azitromicina** (poi ci sono gli altri che sono meno usati). L'eritromicina è il capostipite.

Dei **chetolidi** c'è un solo rappresentante che è la **telitromicina** che si pensava potesse costituire una novità ma in realtà ha uno spettro d'azione simile a quello dei macrolidi, non dà grandi vantaggi e ci sono <u>tossicità</u> a livello epatico e visivo.

Caratteristiche:

- Sono ad ampio **spettro**, sono attivi sia verso i G- che i G+,
- sono una buona **seconda scelta** dopo <u>l'amoxicllina</u>, perché hanno uno spettro d'azione che copre, soprattutto negli allergici e nei bambini: la **claritromicina** in particolare. L'eritromicina ha un'attività minore rispetto alle altre.
- I macrolidi sono inoltre attivi anche verso alcuni ceppi non coperti dalle penicilline, per esempio **micoplasma** o **legionella**.
- Sono **battericidi** <u>solo a dosi alte</u>, altrimenti sono batteriostatici.
- L'eritromicina non ha azione in vivo **sull'emofilo**, azitromicina e claritromicina sì.

- Le **resistenze** sono soprattutto legate a pompe di efflusso o metilazione a livello ribosomiale.
- Ci sono differenze cinetiche e farmacodinamiche:
    - hanno un effetto post-antibiotico, quindi agiscono anche quando non ci sono più alte concentrazioni plasmatiche.
    - Le concentrazioni polmonari e tonsillari sono minori nell' eritromicina rispetto alle altre. Quindi ci sono motivi cinetici che portano ad utilizzare meno l'eritromicina, anche perché dà più disturbi gastrointestinali.
- Tempo-dipendente e concentrazione-dipendente:

Con **l'azitromicina**, dopo somministrazione orale di 500mg al giorno per tre giorni (le durate di terapia sono brevi perché questo farmaco è concentrazione-dipendente) vedete che le concentrazioni nel siero, nelle tonsille e nella prostata sono alte.

Con altri, come le **pennicilline** bisogna andare avanti anche per sette giorni.

- La cinetica varia anche in funzione della presenza di batteri, in più va ricordato che c'è un'azione anche di tipo antiinfiammatorio, questa è una acquisizione abbastanza recente. Claritromicina e azitromicina interagiscono con i macrofagi: questo ha azione antiinfiammatoria e sta venendo studiato ora. Si pensa che si potranno usare anche in malattie infettive con forte componente infiammatoria.

Il target principale delle **tossicità** è il sistema gastrointestinale, soprattutto l'eritromicina.

- Nausea,
- vomito,
- dolore addominale e
- diarrea sono frequenti.

- danno meno fenomeni **allergici:** possono esserci reazioni, ma è molto difficile che ci siano shock anafilattici.
- Altre azioni rare sono quelle epatiche.
- Aritmie con l'uso endovenoso: non sono indicati con altri farmaci che possono provocare aritmie e bisogna stare attenti a questa interazione, soprattutto con quelli che prolungano il tratto QT.
- Perdita di gusto e olfatto è tipica, generalmente transitoria, ma ci sono stati casi in cui è durata fino ad un anno.
- Il grande problema è che quando usate i macrolidi dovete tenere presente che sono potenti inibitori del sistema del citocromo p450 e possono interferire con molti farmaci che sono substrato di questo: la claritromicina e l'eritromicina sono le più potenti da questo punto di vista. Il problema dell'uso dei macrolidi con altri farmaci va sempre tenuto presente per questa interazione.

b) AMINOGLICOSIDI: 30s

Altri inibitori della sintesi sono gli aminoglicosidi che hanno un meccanismo un po' diverso, non del tutto chiaro ma che sicuramente avviene a livello della subunità 30s che potrebbe subire una modificazione conformazionale.

Si pensa che i meccanismi siano più di uno. Potrebbero bloccare il complesso di inizio, la traslocazione e alterare la catena peptidica.

Il capostipite è la **streptomicina**, importante come antitubercolare, il primo importante, nel 1948.

Più utilizzati per altri scopi sono **gentamicina**, **tobramicina**, **amikacina**, **netilmicina** e poi, per

usi topici, **neomicina** e **paromomicina**.

Caratteristiche:

- non vengono assorbiti per via orale: per uso sistemico si danno per via parenterale.

Per via orale si usano per uso localizzato, preparazione ad un intervento chirurgico o infezioni del tratto digerente. Poi ci sono molte preparazioni topiche oftalmiche, vaginali eccetera che possono contenere la neomicina.

- Sono **battericidi** e sono **tra i più tossici**. Il loro uso è da limitare per questo, bisogna stare attenti a non superare certe concentrazioni.
- Hanno **emivita** breve: 5 ore in media
- un basso legame farmacoproteico,
- penetrano poco nell'SNC,
- sono eliminati immodificati nelle urine. Sono i farmaci per i quali bisogna stare più attenti in caso di insufficienza renale perché sono nefrotossici, sono secreti attivamente e in caso di insufficienza si accumulano.

Lo **spettro** d'azione è molto ampio, soprattutto G-. Ci sono anche alcuni G+ come gli stafilococchi resistenti alle penicilline.

Sono indicati in infezioni importanti, anche in associazione con le penicilline:

- nell'endocardite,
- nelle meningiti,
- sono di seconda scelte nella tbc e
- si potrebbero usare in moltissime situazioni, ma per la loro tossicità e per prevenire la resistenza è meglio usarli solo in infezioni difficili.

Tra le **reazioni avverse** c'è

- **l'ototossicità**: la tossicità a livello vestibolare, dell'VIII cranico. Si perdono prima le sensibilità a toni più acuti, che andrebbero monitorati, e poi sordità, di solito reversibile; sono presenti anche disturbi dell'equilibrio.

- Sono molto **nefrotossiche:** la nefrotossicità è rara di solito, ma in questo caso è molto frequente, di solito è reversibile.
- Possono portare **blocco neuromuscolare:** sono controindicati in pazienti con miastenie,
- possono portare a disturbi del **nervo ottico**
- Non sono allergenici, tolte le **dermatiti da contatto** che coinvolgono più il personale medico che il paziente.
- Sono controindicate in gravidanza per tossicità renale e all'VIII nervo cranico.

Non si devono superare certe concentrazioni plasmatiche e sono incompatibili con alcuni farmaci.

c) TETRACICLINE: 30s

Bloccano la subunità 30s e impediscono al tRNA di cedere l'amminoacido.

Lo **spettro** include anche alcuni ceppi che altri antibatterici non coprono.

Sono utili nelle:

- brucellosi,
- psittacosi,
- colera,
- infezioni da clamidia, ricketzia, bordetella...

Sono tutte infezioni in cui abbiamo poche armi e sono rare, le tetracicline in questi casi sono di prima scelta.

Ne è stato fortemente limitato l'uso nelle infezioni in cui agiscono altri farmaci per il solito discorso delle resistenze.

Abbiamo in commercio **tigiciclina**, che in realtà è un antibiotico glicil-ciclinico che deriva dalla gliciciclina ma, anche se non appartiene alla stessa classe chimica, per il resto è abbastanza simile.

Le tetracicline sono di prima scelta in una serie di situazioni non frequenti sostenute da ceppi su cui hanno una buona attività.

Sono state molto utilizzate da parte dei dentisti che sono i responsabili maggiori della diffusione delle resistenze perché hanno ampio spettro e si concentrano bene nel fluido gengivale.

Hanno interazioni con antiacidi perché hanno una particolare affinità per gli ioni calcio e magnesio e quindi c'è un diminuito assorbimento quando somministrate con antiacidi, mentre con la rifampicina si aumenta la eliminazione.

La tigiciclina ha spettro d'azione molto ampio ed è utile contro ceppi resistenti alla meticillina, alla vancomicina, non è però efficace contro pseudomonas e proteus. Anche questa bisogna riservarla a terapie specifiche sulla base di risultati microbiologici.

Le **reazioni avverse** sono tante, sono tossiche e controindicate nei bambini e in gravidanza perché si depositano nelle ossa e nello smalto:

- Possono dare reazioni gastrointestinali,
- danno reazioni allergiche,
- possono essere epatotossiche e nefrotossiche.
- C'è anche la fotosensibilità,
- e gli effetti sui denti, macchie nerastre permanenti.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 9/4/2013 (1)

Lezione mancante

Sbobinatore: Chimetto Giulia

Revisore: Pasin Sonia

Lezione di Farmacologia (sem2) del 15/4/2013 (1)

Lezione di Farmacologia del 15/04/2013

Sbobinatore: Chiara Miatello.

Revisore :Laura Galassi

Neurofarmacologia – Prof. Chiamulera.

Il cervello funziona con attività elettrica, è l'organo da cui scaturisce il nostro io ed è alla base dei nostri comportamenti e pensieri: quindi, essendo questa una cosa (*vedi più avanti, ndr*) che non solo noi acquisiamo attraverso i mass media e la cultura, ma comunque attraverso l'osservazione dei fenomeni da quando siamo bambini, l'hanno acquisito anche gli antichi Egizi o i primitivi, cioè il capire che gli aspetti della psicologia del comportamento dell'Uomo, dopo lesioni e ablazioni di vario tipo, in qualche modo avevano sede dentro la cassa cranica e quindi dentro questa materia grigio-giallastra che si chiama cervello.

In realtà la scoperta, nascente in particolar modo nell'800-'900, ha dimostrato sempre di più che funzioni (come processi psicologici e comportamentali) hanno sede nel cervello ma, come poi confermato nelle ricerche in particolar modo degli ultimi due anni in neuroscienze e neurobiologia, non è il luogo in cui scaturisce l'io, non è il luogo in cui scaturiscono questi processi (*pensieri e scelte di comportamento, ndr*), ma, tenendo presente che il cervello è l'organodi relazione con l'ambiente, in realtà questi processi emergono dal cervello perché sono l'integrazione di informazioni interocettive interne ed esterne.

Acquisire informazione, loro integrazione e immagazzinamento (*determinano la formazione di una risposta come, ndr*) poi l'outcome, cioè l'output che esce in comportamenti, in regolazioni del corpo e di movimenti e, nel caso dell'Uomo, tramite linguaggio è possibile capire i processi psicologici che avvengono nel cervello dell'Uomo.

Negli animali i processi psicologici si ricavano per inferenza osservando i comportamenti, nell'Uomo abbiamo la possibilità di riconoscerli anche attraverso il linguaggio e la manifestazione del linguaggio, che è una forma di comportamento; nel momento in cui si riuscirà a capire meglio il linguaggio degli animali, si potrà anche inferire i loro processi psicologici.

Il cervello non funziona solamente per attività elettrica, che si può misurare secondo un criterio di validità legale (per dire se una persona è ancora viva o meno) con un indice di funzionalità (*durate i periodi, ndr*) di veglia, di sonno, di stato comatoso o stato di morte; i neuroni non sono una rete di cellule attaccate tra loro, cioè c'è una soluzione di continuità tra un neurone e l'altro perché sono cellule separate.

Quindi come fa l'attività elettrica a passare da una cellula neuronale all'altra? L'impulso nervoso riesce a passare nei liquidi extracellulari, in particolar modo in quel punto funzionale in cui i neuroni comunicano tra loro (le sinapsi)? No, l'attività elettrica non passa, si ferma alla sinapsi. Il processo che permette la codificazione e la trasformazione di questo impulso elettrico in qualcos'altro, che poi viene comunicato alla cellula sottostante, è (*individuabile ne, ndr*) la neurochimica che permette di liberare neurotrasmettitori e sostanze chimiche, che a livello di sinapsi passano da un neurone all'altro.

Il fatto che gli organismi abbiano sviluppato una neurochimica costituisce un meccanismo più versatile e complesso, ma anche più flessibile di modulazione: quando l'attività elettrica insorge nel neurone, lungo i nervi si propaga il potenziale d'azione a caratteristiche ben definite di tipo tutto-o-nulla (caratteristiche ben note e codificabili, ma anche poco varie e poco flessibili rispetto a quello che offre la neurochimica). Quando l'impulso elettrico arriva a livello delle sinapsi, innesca una

serie di meccanismi biochimici (fondamentalmente l'entrata del calcio nella terminazione sinaptica) e facilita la fusione di vescicole che contengono al loro interno i neurotrasmettitori. Queste vescicole si fondono con la membrana livello della neruosinapsi, liberano la sostanza nella fessura sinaptica ed essa può quindi legarsi ai suoi recettori postsinaptici, dove l'interazione farmaco-recettore innescherà la risposta biologica nel neurone postsinaptico (flusso di informazione verso il neurone che viene dopo): questo insieme di risposte biologiche innescate dall'interazione farmaco-recettore porta nuovamente ad alterazioni del potenziale di membrana, che (*le alterazioni, ndr*) vengono integrati dal neurone e possono o meno dare luogo all'impulso nervoso (e quindi alla propagazione del messaggio).

Ogni neurone può ricevere fino a un migliaio di dentriti e quindi può ricevere fino a un migliaio di diversi tipi di informazioni, (*che possono essere informazioni, ndr*) di potenziali inibitori (*e/o, ndr*) eccitatori, che poi integra nel soma (il suo corpo cellulare) e, se supera una certa soglia di potenziali positivi, la depolarizzazione porta all'insorgenza di un potenziale d'azione e alla propagazione dell'informazione.

I neurotrasmettitori sono molecole presenti solamente all'interno dei neuroni: quindi non vanno confuse le molecole chimiche che hanno la funzione di neurotrasmettitore con le molecole chimiche che, invece, vengono normalmente utilizzate e sono presenti nel cervello per funzioni fisiologiche di nutrimento, struttura, membrana, metabolismo biochimico, o con le molecole che vanno e vengono con il circolo. Da ricordare che nel tessuto nervoso, è presente anche il tessuto gliale che ha funzione di sostegno, nutrimento e metabolismo della struttura neuronale.

I processi elettrici sono processi molto veloci (nell'ordine di millisecondi), mentre i processi trasmettitoriali-neurochimici sono leggermente più lenti (cioè, nell'ordine del secondo) in quanto, quando un neurotrasmettitore viene rilasciato nel cervello, può mantenere dei livelli alti corrispondenti a un'azione su quei recettori che può durare anche minuti. Quindi interviene un fattore temporale dove si gioca la flessibilità del sistema nervoso centrale (SNC): lo stadio lento è quello che regola la velocità globale di tutto il processo e in questo caso è (*rappresentato da, ndr*) il rilascio, i livelli e la scomparsa del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica.

Se si riesce a intervenire su questo stadio della trasmissione nervosa, si ha la possibilità di andare a modificare, interrompere, modulare e ritardare nel tempo il processo di trasferimento dell'impulso nervoso ed è qui che agisce la neruopsicofarmacologia (farmacologia del SNC): la molecola-farmaco interagisce, dando per scontato similitudini di struttura, con i neurotrasmettitori/neuromediatori/neuromodulatori e con i recettori che a livello del SNC sono il meccanismo limitante la trasmissione dell'impulso nervoso in modo altamente specifico in varie aree del cervello. Questo diventa automaticamente il processo importante per modulare la funzione cerebrale e importante anche per poterci intervenire terapeuticamente.

La scoperta della neurochimica è intervenuta a metà del '900, in modo spesso anche casuale: per esempio, il fatto che l'attacco psicotico non sia una semplice pazzia dovuta ad alterazione caratteriale o a un deterioramento dell'aspetto morale dell'individuo, ma era una patologia che aveva base molecolare nel cervello, è emerso osservando il circolo dell'anfetamina (nota droga a effetti psicostimolanti) i cui effetti inducono attacchi psicotici in persone perfettamente normali, esattamente simili al paziente. Ciò ha portato a indagare gli effetti dell'anfetamina e scoprire che essa modulava i livelli di certi neurotrasmettitori, quindi a ipotizzare che l'attacco psicotico e la

psicosi avessero una base molecolare: è stata una rivoluzione medica e sociale, perché il malato non è più un posseduto o con alterazione della moralità o del suo aspetto caratteriale, bensì è un paziente con un disturbo a base molecolare.

Questa scoperta è stata rivoluzionaria: ha portato alla farmacologia degli psicofarmaci e ha portato anche a degli eccessi opposti, cioè che tutta la complessità della psicopatologia si potesse ricondurre esclusivamente a molecole; in realtà si è scoperto che la cosa è molto più complessa: il cervello e la neurochimica del cervello sono un meccanismo importate alla base di queste patologie, ed è un meccansmo fondamentale ed efficacie per poter operare una terapia efficacie, però è solo un meccanismo e non vi origina la natura dell'individuo (l'esser sano o malato, essere giudizioso e avere un buon comportamento o avere comportamenti deviati), è un meccanismo di relazione, un collo di bottiglia che integra tutta una serie di informazioni che vengono dall'ambiente, dall'educazione, dalla storia, dallo sviluppo, dall'alimentazione, dai vissuti e dalle esperienze, e anche da informazioni genetiche preesistenti e che quindi a seconda delle varie condizioni possono esprimersi o meno in quella alterazione neurochimica, quindi il meccanismo alla base dell'alterazione patologica (il sintomo o il quadro sintomatologico ascrivibile allo specifico disturbo).

Quindi non stiamo dicendo che il farmaco è la pillola magica che risolve definitivamente la patologia: tale concetto si pone in linea con l'integrazioni più recenti e moderne tra scienze psicologiche-sociali e neuroscienze-medicina-biologia, che mettono in evidenza la complessità dei nostri fenomeni e processi (patologici e quadri sintomatologici) con quelli che sono i meccanismi di substrato biologico.

Permane ancora una distinzione dogmatica, che dipende dalle varie discipline di appartenenza, alla tendenza in campo biologico al riduzionismo (siamo fatti di molecole); come ci sono gli effetti opposti, che tendono alla metafisica dei processi psico-comportamentali, dove il cervello non è sufficiente a spiegare la nostra complessità e che invocano entità o concetti non dimostrabili scientificamente. Comunque questi estremi dogmatici stanno scomparendo e le comunità scientifiche, che studiano i vari livelli e i vari aspetti, si parlano tra loro.

Concetti di base per ricordare cosa fanno i neurotrasmettitori, che possono essere:

- Molecole endogene rilasciate dai neuroni, che vanno a livello sinaptico ad agire sui recettori;
- Modulatori, molecole di origine nervosa endogena che vanno a modulare l'azione dei neurotrasmettitori;
- Farmaci, tossine, droghe (molecole esogene) che riescono a passare la barriera ematoencefalica, entrare nel cervello e che, in virtù di un'analogia strutturale con queste molecole (*intende similitudine tra molecole esogene ed endogene, ndr*), riescono a modulare la neurochimica del cervello.

Negli anni '90 vennero scoperti i recettori per i canabinoidi che sono indizio della presenza di trasmettitori endogeni (successiva scoperta degli endo-canabinoidi, sostanze a struttura lipidica di cui ancora oggi non si riesce bene a capire tutto, si sa che vengono rilasciate in grandi quantità in condizioni di stress prolungato e in particolar modo in attività fisica prolungata) simili a queste esogene: quindi abbiamo le nostre droghe endogene e quelle esogene non sono altro che strutture naturali che hanno struttura chimica simile.

[Riprende il discorso circa la trasmissione del segnale elettrico, ndr]

Nel momento in cui il neurotrasmettitore si lega al recettore, attiva tutta una serie di eventi che portano all'insorgenza di potenziali locali, che vengono integrati e possono dare luogo al potenziale d'azione.

Il neurotrasmettitore deve essere sintetizzato dal neurone e rilasciato dal neurone in risposta al messaggio elettrico (l'impulso elettrico che arriva a livello di sinapsi): se deve essere rilasciato quando arriva il potenziale d'azione, deve essere immagazzinato nelle vescicole e quindi prima deve essere stato sintetizzato mediante tutta una serie di reazioni biochimiche all'interno del neurone. Questo immagazzinamento non è un continuo accumulare di neurotrasmettitore: ogni vescicola contiene un quantitativo fisso (come un caricatore, un certo numero di pallottole) e a seconda della frequenza (cioè del numero di potenziali d'azione che arrivano nell'unità di tempo) vengono rilasciate più o meno vescicole.

Tale è l'elemento che regola il rilascio di neurotrasmettitore all'arrivo di impulsi nervosi: da ricordare che negli impulsi nervosi, i potenziali d'azione non hanno un'ampiezza che cambia, è un potenziale tutto-o-onulla. Quindi il messaggio nervoso viene modulato regolando la frequenza nel tempo: più frequenti sono i potenziali d'azione che arrivano alla sinapsi, maggiore è il numero di vescicole che vengono liberate e per ogni vescicola avrò (*una quantità, ndr*) ben fissa di neurotrasmettitore.

Non essendoci un accumulo continuo, è presente un metabolismo intraneuronale che mantiene un certo livello di vescicole: quando arriva l'impulso e il neurotrasmettitore viene rilasciato, (*il neurotrasmettitore, ndr*) andrà a legare un recettore postsinaptico; in realtà, per un neurotrasmettitore i recettori possono essere di diverso tipo a livello post-sinaptico e anche a livello pre-sinaptico.In genere, i recettori presinaptici sono localizzati nella parte più marginale (bisognerebbe chiamarli <u>peri-sinaptici</u>) e quindi vengono attivati solo quando il neurotrasmettitore è tanto/troppo e riesce ad arrivare anche in zone leggermente fuori dalla sinapsi: una volta attivati, inibiscono l'ulteriore rilascio del neurotrasmettitore stesso, (*andando a costituire, ndr*) un meccanismo di feedback retroattivo.

La regolazione del rilascio di neurotrasmettitore è importante e viene messa in atto con meccanismi biochimici di degradazione: alcuni neurotrasmettitori hanno degli efficientissimi sistemi di degradazione, primi tra tutti la acetilcolina (rapidamente metabolizzata da un enzima ubiquitario, la acetilcolinesterasi). Altri meccanismi molto efficienti per 'pulire' lo spazio sinaptico dal neurotrasmettitore è la ricaptazione: avviene tramite delle proteine, dette carrier (trasportatori o pompe), che hanno lo scopo di riportare nella sinapsi dove erano prima e non distruggere; è meccanismo molto economico per non sprecare neurotrasmettitore perché, dopo che il neurotrasmettitore ha funzionato, quello che avanza viene riportato dentro in sinapsi per venire re-immagazzinato e riutilizzato. Altri neurotrasmettitori vengono ripresi dalla glia che poi li trasforma.

Se noi abbiamo riusciamo a un meccanismo che interagisce con il recettore, blocca il recettore o lo stimola, che blocca la cellula alla degradazione, che blocca la ricaptazione, noi possiamo modulare i livelli di neurotrasmettitore e quindi mettere in atto quella modulazione della neurochimica che si manifesta come azione psicofarmacologica dei farmaci che agiscono sul SNC (e anche a livello periferico per i farmaci che agiscono sulle terminazioni periferiche, sulla placca motrice, ...*parola non comprensibile, ndr*).

A differenza del sistema nervoso periferico che è caratterizzato da nervi, fibre e assoni che coprono lunghe distanze dal corpo neuronale all'effettore finale, il SNC nello spazio più limitato e i circuiti

nervosi possono sia andare da un'area nervosa all'altra, ma spesso sono circuiti intra-nucleo, intra-area con numerose tipologie di neuroni: i neuroni sono più di 200 tipi diversi, ogni area anatomica ha diversi tipi di circuiti, e molti sono interneuroni (piccoli neuroni il cui corpo cellulare e la cui terminazione nervosa sono a poca distanza di micron l'uno dall'altra).

Nel contesto di questa grande promiscuità circuitale è importante la fine regolazione dei livelli di neurotrasmettitore e altra cosa importante da ricordare è che, se questa è la specificità della neurotrasmissione, ciò spiega come mai è possibile avere molte sostanze che arrivano tramite sangue al cervello senza che queste alterino la sua funzione (a meno che non siano state assunte sostanze ad azione psicoattiva).

Per esempio, se si mangia un brodo di carne carico di glutammato (il principale neurotrasmettitore del cervello è l'acido glutammico), non vuol dire che dopo 10 minuti dall'assorbimento si avranno gravi alterazioni del cervello: poiché è presente una ben netta divisione tra il pool metabolico (quello delle molecole del nostro corpo) e il pool neurotrasmettitoriale. La possibilità del verificarsi di forme di intossicazione dipende da aspetti di aumentata o alterata permeabilità della barriera ematoencefalica, per cui ciò che si assume con gli elementi raggiunga alti livelli cerebrali (anomali): esempio abbastanza noto è quello del manitolo (zucchero che di per sé non ha alcun effetto psicoattivo), il quale può allentare le giunzioni strette dell'endotelio cerebrale e quindi alterare la struttura della barriera ematoencefalica, aumentandone la permeabilità.

La noradrenalina, un neurotrasmettitore non solo centrale ma anche periferico (per esempio regola i processi pressori), ha come precursore alcuni amminoacidi che sono la fenilalanina e la tirosina: in genere, c'è la norma per cui se una persona soffre di pressione alta, si dice di evitare certi cibi (formaggi francesi e fermentati, vino rosso) perché può aumentare troppo i livelli di tirosina e fenilalanina tale che poi nel cervello si ritrova una grande quantità di questi precursori, aumentata sintesi di catecolamine (noradrenalina, dopamina, serotonina) e quindi si possono avere delle sindromi, come aumento della pressione.

[Digressione circa la CocaCola: non è eccitante per i livelli di fenilalanina in essa contenuti, bensì per il contenuto di caffeina e sarebbero necessari litri di bevanda per indurre un aumento del neurotrasmettitore, ndr]

Sono esempi per ricordare la netta distinzione tra chimica neurotrasmettitoriale, chimica del cervello e chimica del resto dell'organismo: tra le prime due e il resto dell'organismo c'è la barriere ematoencefalica, tra la chimica neurotrasmettitoriale e quella del cervello la differenza è se vengono da un pool neuronale (cioè, se avviene sintesi da un neurone) o meno.

I sistemi neurotrasmettiroriali, quindi sistemi di circuiti nervosi che utilizzano determinati neurotrasmettitori, sono caratterizzati e sono stati individuati tramite tecniche neurochimiche, solo negli ultimi anni impiegate anche sull'Uomo limitate a scopi di ricerca applicativa-clinica di tipo non-invasivo e negli animali da laboratorio a partire anche invasivo dagli anni '80 (secondo stretti criteri etici): la neurochimica ci ha permesso di dire che possiamo identificare certi gruppi neuronali per la loro capacità di sintetizzare certi neurotrasmettitori e quindi si è notato che in certe aree del cervello c'è una più illuminata area di neuroni che sintetizzano, per esempio, noradrenalina o dopamina.

Quindi è possibile identificare i neuroni non solo per le loro caratteristiche morfologiche, ma anche in base alla loro capacità di produrre questi neurotrasmettitori: se un neurone produce un neurotrasmettitore, noi possiamo capirlo dal suo soma (nucleo) perché lì si troverà un precursore o un mRNA del suo precursore (o del neurotrasmettitore stesso). Ma questo neurotrasmettitore dove potremo vederlo uscire e misurarlo? A livello della terminazione sinaptica, quindi dove il neurone proietta i suoi assoni e questo ha portato a definire dei percorsi, pathway (non quelli spinotalamici o lungo il midollo spinale a livello periferico per diversi centimetri) che si proiettano nell'ambito del cervello e quindi di pochissimi centimetri, se non addirittura di millimetri o micron (*riferimento agli interneuroni di poco sopra, ndr*), perché proiettano all'interno di un'area stessa.

I principali sistemi neurotrasmettitoriali sono quelli di dopamina, noradrenalina, serotonina e istamina: essi regolano il funzionamento del cervello ma, se venissero completamente bloccati, il cervello non andrebbe incontro a morte immediata; sono latri i sistemi neurotrasmettitoriali che servono a mantenere il cervello vivo e comprendono quello dell'acido glutammico della trasmissione eccitatoria glutamatergica (dove suffisso -ergico significa 'trasmissione') e il sistema inibitorio gabaergico.

Questi sistemi invece (*della dopaina, noradrenalina e serotonina, ndr*) utilizzano catecolamine e permettono la modulazione del funzionamento del cervello in base all'informazione che arrivano dal corpo e dall'esterno: naturalmente, se ci fossero organismi senza questi sistemi, essi alla lunga non sopravvivrebbero e non riuscirebbero a trasmettere la loro caratteristica alla geina. Quindi sono sistemi frutto dell'evoluzione, essenziali per la sopravvivenza a lungo termine della specie, e se si sono conservati vuol dire che ci hanno dato un vantaggio da un punto di vista evoluzionistico: negli instetti questi sistemi non ci sono, iniziano a comparire a livello dei molluschi.

Sistemi di modulazione di:

- Dopamina – sistema che permette di raccogliere informazioni che regolano il comportamento (e il tono del comportamento) e in particolare quando questo è motivato, cioè, quando nell'ambiente c'è un qualcosa che risponda alle necessità dell'organismo (fame, sete, necessità dei cicli ormonali quali voglia o meno di accoppiarsi, protezione e cura del piccolo; quindi tutta quella serie di comportamenti che si innescano solo in risposta a stimoli), la dopamina gioca un ruolo importante essendo il principale neurotrasmettitore delle cosiddette vie del piacere. Le vie del piacere sono le vie anatomiche molto profonde, che si trovano in questa parte del cervello, in cui i corpi neuronali mesencefalici sintetizzano dopamina (in particolar modo sono presenti nel tegmento ventrale) e proiettano i loro assoni (dove rilasceranno dopamina) a livello limbico di un'area che si chiama nucleus accumbens (limbico ventrale) oppure a livello di corteccia prefrontale. Queste vie neruoanatomiche sono fondamentali per innescare i comportamenti motivati che nascono dai bisogni suddetti.
- Noradrenalina – è l'equivalente centrale dell'adrenalina, il cui rilascio da parte della midollare della surrenale determina la reazione attacco-fuga: la scarica andrenalinica permette a tutto l'organismo di dare una serie di reazioni a livello muscolare, metabolico, cardiovascolare per affrontare una situazione di pericolo in cui l'organismo deve decidere se attaccare o scappare. L'adrenalina viene rilasciata nel circolo e, per un periodo che ha una durata di diversi minuti, permette di avere una maggiore efficienza per o scappare o attaccare (maggiore irrorazione sanguigna ai muscoli, inibizione dei processi viscerali, broncodilatazione e quindi maggior apporto di ossigeno, maggiore utilizzo dei substrati energetici) e quindi tutto nell'ottica di far funzionare al meglio l'organismo. Tali alterazioni non possono durare delle ore, poiché l'organismo non sarebbe in grado di sostenere una

simile sollecitazione (tachicardia protratta, aumentata ventilazione, consumo di sostanze energetiche così rapido) e in più la scarica adrenalinica viene subito scatenata da stimoli che possono non essere rilevanti *[esempio del rumore forte che spaventa ma non necessariamente implica una reazione di fuga o panico, ndr]*,ma può essere anche stress fisiologico, freddo improvviso, condizioni ambientali modificate e tutto ciò che è improvviso cambiamento dell'ambiente. Il cervello non può permettersi di essere esposto in modo così immediato e vulnerabile all'adrenalina e a queste (*simili, ndr*) sostanze circolanti: ha un sistema che in parallelo a quello dell'adrenalina, cioè la noradrenalina (molecola simile all'adrenalina) viene rilasciata dal cervello in risposta a questi stimoli di minaccia, portandolo a uno stato di attivazione; quindi la noradrenalina recepisce informazioni dall'esterno e dal corpo e mette in atto delle reazioni di allerta. I neuroni che sintetizzano noradrenalina sono presenti nel locus caeruleus e proiettano in varie parti del cervello.

- Serotonina – neurotrasmettitore che ha funzione di ponte: i neuroni che la sintetizzano sono presenti con i corpi cellulari nei nuclei del rafe con proiezione ancora più diffusa (proiettano anche a livello periferico); la serotonina regola e coordina le risposte neurovegetative periferiche con risposte centrali, che servono a mantenere l'omeostasi dell'organismo (quindi anche regolazione dei cicli ormonali, termoregolazione, controllo della pressione e della frequenza cardiaca).

Questi tre sistemi si ritrovano nelle normali fisiologiche alterazioni dell'umore, dell'affettività e dei processi motivazionali: però non tutte le volte che si avverte una necessità o una motivazione si attua la risposta conseguente, poiché i circuiti nervosi sono complessi e in particolar modo la corteccia prefrontale (molto sviluppata) inibisce i nuclei più limbici e più profondi per ritardare la risposta immediata, con la prospettiva che ciò porti a dei vantaggi.

[metafora del corteggiamento]

La reazione della noradrenalina è simile, perché il cervello deve essere subito pronto ad affrontare la mutata condizione ambientale se ne vale la pena o meno, e il discorso della serotonina è simile: bisogna valutare se le varie condizioni ambientali siano mutevoli o meno.

Quindi (*ricapitolando, ndr*) abbiamo sistemi di corteggiamento (dopamina), fuga-attacco (noradrenalina), mi piace/non mi piace (serotonina) e reazioni fisiologiche centrali dell'innamoramento (empatia, arrossamento e altre risposte fisiologiche come cuore che batte e mani che sudano; risposte positive a un viso o a un odore molto simili alle risposte attivate in risposta a cibi/gusti che piacciono in fase appetitiva).

Questi neurotrasmettitori (*si riferisce a quelli appena trattati, ndr*) hanno un ruolo importante per capire come questi processi, nel momento in cui c'è qualcosa che non funzione nella neurochimica del cervello e nei circuiti che la utilizzano, e queste funzioni vengono alterate: per esempio la perdita di interesse verso i piaceri della vita (depressione e alterazioni dell'umore con peggioramento), l'alterazione nella percezione di cosa è buono o cattivo (psicosi), la percezione di situazioni stressanti e mutevoli quando queste non lo sono (stress e ansia generalizzata).

Quindi queste funzioni fisiologiche, mediate da tali circuiti e i relativi neurotrasmettitori, possono andare incontro a delle alterazioni che, in base a criteri diagnostici (tipologia di sintomi, numero di sintemi e loro durata, danni a livello della sfera individuale e sociale-lavorativa), portano alla

definizione del quadro sintomatologico del disturbo psichiatrico specifico. E, quando si presenta un quadro sintomatico che permette di fare la diagnosi di un determinato disturbo psichiatrico, sapendo che ci sono tali meccanismi neurochimici alla base, è possibile intervenire con un trattamento farmacologico all'interno di un intervento integrato psicosociale.

[*Tabella 21-2 e corrisponde all'indicazione sul Katzung grande 7'ed., ndr*]

Dopamina: ha una anatomia diffusa, presenta dei recettori di vario tipo e su questi recettori abbiamo degli antagonisti, tra i farmaci (*che hanno effetto su tali recettori, ndr*) si ricordano Fenotiazine e Butirrofenoni e ci sono meccanismi d'azione, processi intracellulari di trasduzione che vengono innescati quando il recettore interagisce con la dopamina, e appaiono differenti, poiché differenti sono i recettori su cui può agire il neurotrasmettitore (variano a seconda delle aree del cervello in cui si trovano).

Per esempio il glutammato ha 12 recettori differenti: NMDA, AMPA, Kainato e 9 tipi di Metabotrobici; la serotonina ha almeno una ventina di recettori diversi e tra i farmaci si trova il Prozac (antidepressivo che blocca la ricaptazione di serotonina, che quindi si trova a livelli sinapsi più alti).

Come si trovano i recettori? I recettori si possono trovare se si possiedono molecole chimiche specifiche per ognuno di essi: tuttavia non erano disponibili per ogni recettore di serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) e si è dovuto procedere con il clonaggio di biologia molecolare.

Schizofrenia – patologia di tipo psichiatrico con una storia complessa che nasce da osservazioni storiche, tentativi di classificazione e sono definizioni che si sono stratificate l'uno sull'alta senza rinnegare quello che c'era prima.

Si individuano quattro categorie: paranoide – catatonico – ebefrenica – semplice; sono caratterizzate da due/tre categorie di sintomi:

- sindromi positivi comprendono allucinazioni, delusioni, comportamenti bizzarri e incongruità delle manifestazioni affettive (cioè le dimostrazioni affettive variano a seconda che la situazione non è congrua).

- sintomi negativi come alterazioni dell'umore, perdita e riduzione della motivazione, restrizione delle esperienze emotive, riduzione dei dialoghi, ridotta capacità ironica e di provare piacere.

- sintomi cognitivi (su cui si sono incentrati molto sia la ricerca sia la clinica degli ultimi anni) comprendono una serie di deficit primari a livello di funzioni attentive tra cui l'incapacità di concentrarsi su uno stimolo rilevante in una determinata situazione, da cui poi ci sono delle risposte che vengono interpretate come di tipo positivo o negativo. Per esempio, lo schizofrenico ha notevole difficoltà a filtrare più stimoli sensoriali che arrivano in concomitanza: normalmente abbiamo nell'ippocampo la funzione che permette di concentrarci su uno stimolo rilevante, mentre gli altri stimoli che arrivano dall'ambiente e dal corpo al cervello sono filtrate da un'interfaccia così da non far passare tutte le informazione che sono arrivate; ciò è deficitario nello schizofrenico che quindi sentirà suoni, immagini e informazioni che arrivano in concomitanza al cervello (voci e i

rumori circostanti non vengono bloccati dal sensory-gating). Altro sintomo cognitivo importante è l'impossibilità di svolgere determinati compiti di memoria del lavoro.

In base alla presenza di tali sintomi è possibile identificare le varie categorie; naturalmente, nel momento in cui c'è un quadro sintomatologico in ambito cognitivo così complesso su funzioni che normalmente sono automatiche (concentrarsi solo su pochi stimoli sensoriali), ciò influisce anche sulla sfera emotiva perché tutti questi stimoli (*non filtrati e in concomitanza, con possibili fraintendimenti, ndr*) devono essere interpretati: stimoli interessanti, piacevoli o spiacevoli, a significato motivazionale o meno; quinid le alterazioni cognitive, che in genere sono 'fredde' (non è un processo cerebrale che dia valori), alimentano informazioni per i processi cerebrali che poi danno valenza ('mi piace'-'non mi piace', 'pericolo o meno', 'mi serve o meno', 'lo voglio o meno') e quindi vanno poi a caratterizzare quelle che possono essere le categorie. Noi non sappiamo ancora come per quale motivo si possa sviluppare una sindrome di tipo paranoico o psicotico, o schizofrenico che vede situazioni che non corrispondono alla realtà (è tipico psicotico vedere minacce dove non ci sono).

[esempio dell'interpretazione dello schizofrenico-paranoide: da una situazione di stress e disagio per sommarsi e male-interpretazione dei eventi circostanti, si arriva all'idea che l'altro voglia ucciderci, ndr]

Quindi, la diagnosi è basata su una serie di sintomi (si fa riferimento al manuale diagnostico di disturbi psichiatrici, DSM-IV attuale e il DSM-V in uscita) e dalla loro frequenza e durata, nonché dal fatto che essi vadano a interferire non solo con lo stato di sofferenza del paziente ma anche con la sua vita lavorativa/scolastica e la sua interazione sociale e familiare.

La difficoltà della diagnosi è che abbiamo malattie (come la schizofrenia) in cui l'attacco psicotico e l'insieme di sintomi richiede una più urgente gestione terapeutica e, che oltre al disagio psichico del paziente, comporta problemi per il suo (*ambiente, ndr*) intorno.

L'avvento di farmaci che calmano questa sintomatologia paranoide-psicotica hanno funzionato in un modo chimicamente simile alla camicia di forza, poiché comporta un ottundimento dei processi psico-comportamentali del soggetto; nonostante ciò abbia (*i farmaci, ndr*) completamente rivoluzionato la gestione di questo tipo di patologie psichiatriche.

La difficoltà nella diagnosi della schizofrenia è che non ci sono marker oggettivi di tipo biologico: sono stato fatti moltissimi studi su quello che sono i meccanismi alla base, (*individuando, ndr*) una forte componente genetica e alti livelli di probabilità (*di presentare malattia, ndr*) se si hanno fratelli, fratelli gemelli, genitori o nonni. Ma, anche se è la malattia psichiatrica in cui la componente genetica è la più elevata in assoluto, è interessante notare che in certi fratelli gemelli identici non c'è manifestazione di schizofrenia in entrambi: ciò indica che sicuramente c'è un condizionamento genetico osservato da familiarità, però la componente genetica si deve manifestare se ci sono degli elementi scatenati (aspetto dell'elemento ambientale).

L'ipotesi neurochimica è forte: storicamente si è visto che le anfetamine e le droghe inducevano effetti psicotici e che quindi le sostanze che bloccano l'effetto di queste droghe bloccavano l'attacco psicotico: l'anfetamine e la cocaina sono sostanze che liberano, aumentano i livelli di dopamina nel cervello e quindi è nata l'idea che utilizzando farmaci che bloccassero l'effetto della dopamina nel cervello, si potesse bloccare l'attacco psicotico. Da qui è nata la scoperta casuale della Cloropromazina, utilizzata appunto per bloccare l'effetto dopaminergico delle psicosi da anfetamine

(che erano state date anche a soggetti che soffrivano di attacchi psicotici). Però, si è osservato che chi aveva subito trattamento con cloropromazina aveva un blocco dell'attacco psicotico, ma il soggetto andava in contro a una sintomatologia di tipo neurologico simile al morbo di Parkinson (incoordinazione motoria, distonie per perdita del tono, discinesie tardive che compaiono dopo un certo periodo dall'inizio della terapia e quindi movimenti imprevisti degli arti o del volto) e ciò ha rinforzato la teoria dopaminergica, poiché il morbo di Parkinson è dovuto a degenerazione dei neuroni dopaminergici dei gangli della base.

[*Riepilogo, ndr*] Prova: anfetamina e psicosi da cocaina stimolano la dopamina, utilizzo di farmaci che l'antagonizzano porta a remissione dei sintomi e inducono eventi avversi di tipo parkinsoniano, il (*morbo di, ndr*) Parkinson dovuto a carenza di dopamina.

Concetto che però era un po' troppo semplicistico, non tanto perché questi farmaci portavano a eventi avversi detti extrapiramidali, vuol dire controllo del movimento che non è mediato dai neuroni piramidali dalla corteccia motoria primaria (l'atto motorio è un insieme di vie piramidali responsabili del comando dell'atto motorio e di vie extrapiramidali che sono responsabili della accuratezza del gesto motorio e che partono dai gangli della base, in cui il neurotrasmettitore principale è la dopamina)... [*il professore non ha terminato il discorso, ndr*].

Il coinvolgimento dei neurotrasmettitori viene scoperto sempre in via casuale: si lavora attorno alla struttura clinica per trovare nuovi farmaci più efficaci con meno eventi avversi, si scopre un nuovo farmaco che magari è più efficace e con meno eventi avversi, ma quando si opera lo studio del suo meccanismo d'azione si vede che agisce anche su altri meccanismi; è un processo a cascata che va a suggerire nuovi ulteriori meccanismi.

Tale è stata la scoperta del primo antipsicotico detto 'atipico', la Clozapina, che agisce anche sulla serotonina e poi la scoperta della Fenciclidina (o 'polvere degli angeli', molto diffusa in America) che induce attacchi psicotici, però non agisce sulla dopamina: quindi scoperto il meccanismo di psicosi dell'acido glutammico e dei suoi recettori in esso coinvolto.

Nel '53 fu scoperta una pianta contenente la Reserpina che ha azione antipsicotica, ma anche con effetto ipotensivo perché depleta (svuota) le riserve di catecolamine nei neuroni e quindi questo porta a una perdita della regolazione periferica della temperatura e della pressione (quindi la Reserpina non era assolutamente utilizzabile come farmaco). Si osservò che il suo effetto poteva essere invertito con la somministrazione di dopa (che è precursore di dopamina) e ciò permise di concludere che la dopamina è un neurotrasmettitore importante.

Nel giro di pochi anni, iniziarono a sintetizzare molte molecole: venne caratterizzata la Cloropromazina (negli stessi anni della Reserpina) e di seguito tutta la serie delle ...(*audio disturbato, ndr*) il cui nome deriva dalla classe chimica, (*tra cui si ricordano, ndr*) Aloperidolo, Trifluoperidolo, Pimpampirone.

Questi primi farmaci antipsicotici, detti 'antipsicotici tipici', erano anche definiti neurolettici (per definizione sono i più vecchi, i 'tipici' caratterizzati da questa potente azione antipsicotica e da una potente comparsa di eventi avversi extrapiramidali); mentre gli antipsicotici atipici hanno una ridotta (*insorgenza di, ndr*) effetti extrapiramidali, però non sono solo anti-dopaminergici perché hanno anche attività contro la serotonina: [*li elenca, riferimento a Fig. 29-2 Katzung grande 7'ed.*] Aripiprazolo, Clozapina che il primo (*a essere identificato, ndr*), Olanzapina, Quetiapina,

Risperidone (ultimamente molto utilizzato anche nella forma a lento rilascio), Ziprasidone e sono utilizzati tutti i gironi per il controllo della psicosi.

[*Indica lo schema dei farmaci tipici, riferimento aFig. 29-1 Katzung grande 7'ed., ndr*] Fenotiazine: Cloropromazina, Tioridazina, Perfenazina; Tiotixene; Butirrofenoni: il principale è Aloperidolo.

Negli antidepressivi tipici (neurolettici) è stato fondamentale fare un grafico [*riferimento a Fig. 29-3 Katzung grande 7'ed., ndr*] dove si metteva il dosaggio della pratica clinica (in questo caso espresso in milligrammi/giorno) contro l'affinità per il legame con i recettori della dopamina: tutti i primi farmaci cadevano lungo una retta, quindi c'è una strettissima correlazione tra effetto anti-dopaminergico e dosaggio clinico (l'affinità di legame diminuisce verso il basso, cioè per occupare il recettore c'è bisogno di un dosaggio più basso e quindi il farmaco sarà più potente); mentre negli atipici la correlazione non c'era più.

[*Segue la presentazione di uno schema per riassumere i concetti appena detti (l'immagine sulle slide è indicata come Fig. 1, ma non ricordo se è tratta dal Katzung), ndr*]

- Farmaci vecchi: tipici che implicano la grave sintomatologia di eventi avversi extrapiramidali, sono più maneggevoli (non vuol dire meno pericoloso o più efficace, bensì che se ne ha più esperienza e lo si conosce meglio, quindi si sa come gestirli e la scelta del dosaggio adatto nelle modalità adatte nel paziente adatto); quindi paradossalmente ci si può ritrovare a utilizzare farmaci vecchi, perché c'è maggiore conoscenza di decenni. Esempio è l'Aloperidolo che ha forte azione di antagonismo dei recettori D2 (anti-psicotici) e, marginale, qualche attività sui recettori α1-adrenergici e sui recettori della serotonina.

- Farmaci nuovi: atipici con azione anti-serotoninergica; si è vista l'azione di blocco sulla serotonina, per esempio, il Risperidone o l'Olanzapina bloccano i suoi recettori 5-HT2.

Però quel tiapina che nasceva dall'analogia chimica con questi (*credo si riferisca agli atipici, ndr*) si è visto che funzionava in clinica con meccanismo di riduzione dei recettori H1-istaminergici (via dell'istamina, neurotrasmettitore importante del cervello).

Quindi, ci si trova ad avere due grandi categorie: la prima prevalentemente anti-dopaminergica, la seconda anti-serotoninergica e anti-istaminica. Innanzitutto, si è certi di una storia di analogia chimica ed efficacia clinica e, paradossalmente, diventa meno importante capire qual è il meccanismo che sta sotto: più importante è diventato vedere l'efficacia clinica e a posteriori andare a guardare il meccanismo chimico.

La complessità, che la neurofarmacologia porta con sé, deve essere sfruttata per ampliare il bagaglio terapeutico così che migliori saranno gli strumenti che in modo individuale si possono dare a un soggetto nel corso della sua terapia, ovviamente accompagnando il trattamento integrato psicosociale.

[*Presentazione della tabella di Fig. 29-1, Katzung grande 7'ed.: verrà ripresa nella prossima lezione.*]

Lezione di Farmacologia (sem2) del 22/4/2013 (1)

Farmaclogia 22 04 2013

Sbobinarore :Giulia De Cao

Il disturbo psichiatrico ha delle basi neurobiologiche, ma è ancora difficile nella percezione della popolazione considerarlo solo come un problema organico e questo pone grossi limiti nella sviluppo della ricerca. La depressione è percepita come tristezza, la psicosi come aggressività o pazzia,e tossicodipendenze come deviazione della moralità della persona.

I farmaci per le patologie psichiatriche sono efficaci e sono stati scoperti nel secondo dopoguerra.

Negli anni 60-70 quando si è visto che i farmaci funzionavano e venivano spesso abusati, si era creata una corrente contraria che criminalizzava lo psicofarmaco. Il giusto sta nel mezzo.

Le patologie psichiatriche sono la risultante di alterazioni funzionali del SNC, alterazioni di processi di plasticità che caratterizzano come un cervello normale si sviluppa, funziona e si adatta ai cambiamenti dell' ambiente esterno. Il trattamento farmacologico normalizza queste funzioni, però questa alterazione del SNC è la risultate dell' integrazione di alterazioni dell' ambiente circostante e del fisico della persona.

NB- il cervello non è l' organo da cui scaturisce il nostro io, e quindi anche le patologie del nostro io. Non è nemmeno un organo importante per muoverci e pensare, quindi non si possono ricondurre le basi del disturbo psichiatrico solo al cervello, devono esserci una serie di stimoli nel corso di una vita dall' ambiente e dal corpo, che vengono integrati nel cervello della persona. Quindi il cervello è l' organo di relazione con l'ambiente interno ed esterno, ed è quello che elabora e integra le informazioni per dar luogo a processi psicologici e comportamenti che noi definiamo normali-biologici (compatibili con la salute dell' individuo e la sua relazione con la famiglia e la società).

Quando questa integrazione, che si integra anche con le esperienze accumulate nella vita (la memoria) comincia ad essere alterata, nella nostra percezione la persona va incontro a una forma patologica (disturbo psichiatrico) con danni all' individuo (suicidio, aggressività,…) e anche conseguenze drammatiche sulla società.

Quindi è importante ricordare che c'è un'integrazione tra aspetti ambientali, genetici e SNC.

La psicosi è un tratto caratteristico di molti disturbi psichiatrici, specialmente la schizofrenia. La psicosi è il sintomo più importante su cui intervenire, con farmaci anti- psicotici.

Alla base della psicosi c'è un'alterazione dei livelli delle catecolamine (specialmente della dopamina) una aumentata potenza sul recettore della dopamina si correlava in modo molto preciso con la potenza del dosaggio dell'antipsicotico. Negli anni 50-60 vennero sintetizzati un sacco di antipsicotici ad azione anti-dopaminergica. Questi erano molto efficaci però avevano una serie di eventi avversi(*tabella :'effetti farmacologici collaterali degli antipsicotici)* e comportavano la comparsa di una sindrome parkinsoniana (ovvio, perché se nel Parkinson abbiamo un deficit dopaminergico, se do un farmaco che antagonizza i recettori per la dopamina, riduco i sintomi psicotici, ma interferisco con quella aree dopaminergiche, come i gangli della base, che controllano il tono muscolare, cioè quelle aree che sono lesionate nel morbo di Parkinson. Quindi inducono un morbo di Parkinson chimico con disturbi motori, come distonia, discinesia,…oltre ad altri effetti collaterali dovuti al blocco di altri sistemi recettoriali).

Tornando alla diapo, la scoperta di altri antipsicotici non solamente anti-dopaminergici, detti anti psicotici atipici. Primo fra tutti la clozapina, si è visto che l'azione antipsicotica con una certa gamma di potenza, non correlava assolutamente con un legame col recettore per la dopamina. Quindi questo ha portato a una nuova classe di antipsicotici. Di antipsicotici ne abbiamo diversi: varie classi chimiche con vari farmaci tipo, con potenze cliniche variabili, tossicità extrapiramidali che con i nuovi antipsicotici atipici vanno calando (es- olanzapina, clozapina) e con diverso rapporto tra il legame con il recettore della dopamina e il recettore per la serotonina (5HT à5-idrossi-triptamina)

Quindi la cosa fondamentale è che abbiamo 4 antipsicotici: *(slide: 'diversi spettri di meccanismo recettoriale')*

- Aloperidolo (di 'vecchia' generazione o tipico) à ha effetto sul recettore D2 della dopamina
- Risperidone (di 'nuova' generazione o atipici)
- Olanzapina ("   "   "   ") à presentano un cocktail di effetti meccanicistici su diversi recettori:
- Quetiapina ("   "   "   ")

- olanzapina e risperidone hanno una grossa componente d'azione sui recettori della serotonina (5HT 2a)

- quetiapina ha un effetto specifico sui recettori dell'istamina (H1)

Nella storia degli antipsicotici non abbiamo ancora chiarito qual è il meccanismo alla base della psicosi e quindi della schizofrenia; pare che molti meccanismi siano coinvolti. Sappiamo però che agire su questi meccanismi permette di controllare il sintomo e quindi permette di fornire uno strumento terapeutico molto pragmatico per la gestione di un sintomo che crea problemi non solo all'individuo ma anche agli altri. Questo deve poi essere inserito in una terapia integrata anche con psicoterapia e col servizio che offre il centro di salute mentale.A volte può essere richiesta l'ospedalizzazione.

Abbiamo una vasta gamma di farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi e questo il terapeuta deve sfruttarlo come un vantaggio, perché vuol dire poter gestire lo sviluppo temporale della malattia con farmaci diversi che possono essere personalizzati in base:

- al paziente che si ha davanti

- alla comparsa di eventi avversi (sia di rilevanza clinica che lievi, come nausea, prurito,…che vanno monitorati comunque, perché influiscono sulla tollerabilità riducendola fortemente. Ciò comporta riduzione di aderenza alla terapia e quindi non garantita efficacia del farmaco; i sintomi persistono e non si capisce se sono dovuti a non efficacia del farmaco o a non aderenza alla terapia)

- alla tollerabilità

Quindi abbiamo disponibilità di tanti farmaci e dobbiamo individualizzare la terapia in base alla risposta:

di efficacia

di eventi avversi

di tollerabilità

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

-

Ci si chiede spesso quanto la depressione sia una patologia che richiede un intervento terapeutico e farmacologico (psicofarmaci) e quanto invece non sia una tristezza e quindi debba essere risolta nell'ambito della famiglia e della società.

La **depressione maggiore** è un disturbo diffuso in tutto il mondo (in media la prevalenza è attorno al 15%). Ci sono varie situazioni in cui si può manifestare:

- situazioni di stato à associate a uno o più eventi concomitanti della vita
- situazioni di tratto à che derivano da una familiarità e da una componente genetica.

È una patologia estremamente drammatica, non solo per l'individuo che entra in uno stato di forte disagio psichico, ma per quelle che sono le conseguenze per chi gli sta vicino.

(slide con il caso clinico) Una situazione normale dal punto di vista lavorativo, sociale, economico e familiare. Un signore di mezza età apparentemente soddisfatto della propria vita. Ha una storia familiare di depressione (la madre) e comincia ad avere problemi di lavoro (situazioni ambientali).

Queste sono situazioni che possiamo avere tutti, ma in certi soggetti, se associate ad altre situazioni come un lutto, una separazione ecc.. possono avere una sinergia e mettere l'individuo in una condizione in cui i processi del suo cervello preposti alla interpretazione degli stimoli ambientali, non sono in grado di porre in atto un adeguato adattamento.

Il nostro cervello è fatto apposta per adattarsi alle modificate condizioni ambientali, ma nel caso della depressione può esserci un non adattamento.

Il soggetto quindi comincia a presentare i sintomi del disagio psicologico: ansia, tensione, ipersensibilità, insonnia, paura, disturbi del sonno (= addormentarsi e svegliarsi in modo regolare, ma avere la sensazione di non aver dormito bene), e sintomi somatici (in questo caso un problema cardiaco). Si effettua un' angioplastica, a 6mesi gli si danno buone notizie ma l'umore peggiora.

Qui abbiamo una situazione familiare aggravata da ansia e da un disturbo cardiovascolare. Questi elementi aumentano il rischio di manifestare i sintomi della depressione: stato di abbattimento, astenia, mancanza del desiderio di dedicarsi agli hobby, di andare a lavorare, associato a stanchezza, disturbi del sonno. La sintomatologia copre sia la sfera psicologica che quella somatica: perdita della capacità di entusiasmarsi, di provare piacere, mancanza di appetito, alterazione/annullamento di desiderio sessuale, lo stesso vale per il cibo. Comincia a pensare al futuro con atteggiamento negativo, da una descrizione di sé come irritabile, ansioso, insonne. La situazione lavorativa peggiora, quindi anche i rapporti con gli altri e con la famiglia. Tutto questo rientra in un tipica sintomatologia di disturbo depressivo. La cosa diventa problematica quando il soggetto comincia a manifestare intenzioni suicidarie, seguite o no dal tentativo suicidario.

Riassumendo abbiamo una sintomatologia complessa che può derivare o no da situazioni ambientali. La diagnosi non è immediata e non è sempre così semplice. La persona non si rivolge immediatamente allo psichiatra e neanche alla famiglia, ma pensa che sia il momento e tende a non fare caso ai sintomi. Quando questi sintomi restano sotto soglia vengono liquidati come un normale sintomo della vita moderna, specialmente se associato a un evento particolare. Se però questi sintomi persistono nel tempo e incominciano a coprire anche la sfera cognitiva, andando a influire anche sull'attività lavorativa, si comincia a percepire il problema. (questo serve anche per fare diagnosi). La sintomatologia comincia ad essere grave e richiede un intervento terapeutico, quando crea problemi dal punto di vista fisico e di disagio psichico e cominciano a comparire pensieri suicidari.

Cosa c'è dietro la sindrome depressiva?

Ancora oggi viene liquidata come tristezza. Per questo spesso c'è anche una certa remora a fare un intervento terapeutico con i farmaci. La società vede il farmaco come un modo rapido ed economico per modificare la psiche di una persona. In realtà è doveroso intervenire con gli strumenti a nostra disposizione, anche la pillola, per evitare un esito drammatico. Questo deve essere sempre integrato con un supporto psicoterapico e una componente umana. In queste patologie però è difficile in una fase grave pretendere che la famiglia risolva il problema. È senzaltro utile, ma non basta, soprattutto se c'è familiarità.

Cause della malattia:

- componente familiare

- componenti genetiche à oggi però siamo ancora lontani dal poter usare la componente genetica come un elemento diagnostico nella depressione.

Sono stati identificati dei polimorfismi genetici che correlano con alcuni tratti della depressione, però questo non vuol dire un gene mutato che è causa di patologia. Il polimorfismo ci dice che c'è elevata probabilità in quel tratto che compaia, e che insieme ad altri geni concorre all' aumentata probabilità di quel tratto o altro tratti che ricadono nel quadro diagnostico della patologia. Il fattore genetico si manifesta in forma, quando ci sono degli elementi ambientali scatenanti. Ciò non vuol dire che non sia importante: ci da un meccanismo che spiega il termine generico di familiarità, che si può cogliere con anamnesi e che è correlata anche con l'ambiente della familiarità. (cioè se mia mamma ha la depressione, non è detto che a me venga la depressione; ma se vivo con mia mamma e lei manifesta la depressione, questo può concorrere all'espressione del tratto)

Le basi biologiche e neuroanatomiche della depressione sono cominciate a emergere con l'uso di tecniche di visualizzazione cerebrale. *(diapo 'anatomia della depressione')*

Quello che si è visto in modo molto chiaro è una **alterazione** a livello neuroanatomico (stiamo parlando di studi psichiatrici, non neurologici!). si tratta di una alterazione **non strutturale**, non neurodegenerazione, **ma funzionale, nel cingolato anteriore**. La corteccia cingolata è una parte di corteccia che non si vede da fuori, perché è mediale. (*descrive l'immagine*: questa è una sezione sagittale, vedete l'emisfero destro. Quello che compare bilaterale in azzurrino è …???...., in viola vedete l'amigdala sinistra e in verde c'è la corteccia cingolata). Il cingolato è un'area molto interessante perché con la ricerca recente si è scoperto che è una parte di corteccia (quindi quella parte del cervello 'superiore') ma che in realtà fa da ponte tra i processi sottocorticali (quelli 'primitivi' in comune con gli animali) e i processi 'superiori' mediati dalla corteccia prefrontale.

La porzione anteriore della corteccia cingolata <u>integra informazioni emotive</u> (grezze: scappa, attacca, ho fame, pericolo) che non richiedono una elaborazione superiore, <u>con l'interpretazione cognitiva</u> (quindi accedere al bagaglio di esperienze, di memorie, dove sappiamo riconoscere bene se il pericolo è reale o no, se quella ragazza carina non gli salto addosso adesso, ma la corteggio e poi forse tra un mese si vedrà). La parte cognitiva ci permette di pianificare strategie e inibire reazioni impulsive (alla paura, al pericolo, al freddo, al cibo…).

Quando qualcosa comincia a funzionare male in queste aree di integrazione, comincia a funzionare male la corretta valutazione delle informazioni che vengono dall'ambiente.

Quello che si riscontra è che i pazienti depressi che rispondono bene ai trattamenti farmacologici, hanno una corteccia cingolata che è ipermetabolica (cioè con alcune tecniche vediamo maggiore o minore flusso sanguigno e con altre maggiore o minore consumo di glucosio). Meglio funzionano i neuroni nel produrre potenziali d'azione e impulsi nervosi e a mantenere un potenziale di membrana, maggiore o minore è il consumo metabolico. Ciò vuol dire che in coloro che rispondono al trattamento farmacolgico queste aree funzionano di più. Quelli che non rispondono al trattamento farmacologico invece rimangono ipometabolici. La grande scoperta è stata che nei pazienti depressi queste aree del cervello sono ipometaboliche! Quindi qui non stiamo parlando di un disturbo neuropatologico, ma di un disturbo di alterazione funzionale. Non necessariamente un ipometabolismo in un'area del cervello corrisponde a un danno visibile neurologico, ma può corrispondere ad alterate funzioni psicologiche e comportamentali. In questo caso un danno fisiologico-anatomico, correla con un quadro sintomatologico. Questo non vuol dire che lì origini la depressione ma abbiamo un collo di bottiglia, un'area di passaggio in cui tutte le informazioni affettive e motivazionali, si integrano con le informazioni 'si è vero, no non è vero', 'mi piace, non mi piace',… Nella depressione c'è una alterazione della valutazione cognitiva delle informazioni.

La cosa interessante è che c'è una lateralizzazione *(il prof dice che questa informazione ce la da come un dato di fatto senza spiegarcela)* e forse in futuro si capirà meglio cosa vuol dire questa lateralizzazione in un disturbo psichiatrico. Non esiste una sintomatologia destra o sinistra.

Questi sono i dati che riassumono quello che ho detto: questo è un cervello visto con tecniche di visualizzazione cerebrale in cui si misura l'estrazione di glucosio dal sangue: (*nella patologia si vede)* un ridotto metabolismo nella parte anteriore del cingolato, e nella remissione abbiamo una normalizzazione con ipermetabolismo nella porzione temporale.

(diapo 'neurobiologia e depressione') Oggi abbiamo così tante informazioni sulla neurobiologia della depressione che possiamo dire che nella complessità dei fattori scatenanti, dei fattori familiari, genetici e contingenti che portano alla depressione, abbiamo questo collo di bottiglia neurobiologico che ci può aiutare molto a capire le terapie efficaci, per migliorarle e per intervenire farmacologicamente. In questa diapo abbiamo delle immagini che si concentrano su una porzione specifica del cingolato anteriore: l'area granulare = area 24 e l'area vicina = area 25.

Usando tecniche di visualizzazione si è visto che c'è un segnale di aumentato metabolismo:

- Immagine 1 à trattamento in soggetti che rispondono a **SSRI** (selective serotonin reuptake inhibitor = bloccanti selettivi del reuptake della serotonina). SSRI è la classe di antidepressivi più usata da 20anni (es. Prozac o fluoxetina). I soggetti che rispondono a questa classe di farmaci hanno una ridotta attività nell'area 25 del cingolato.

- Immagine 2 à in trial clinici in cui i soggetti ricevevano un **placebo**, si vede una simile azione nella stessa area. Questo vuol dire che i pazienti facenti parte del trial clinico,

nonostante gli venga detto che gli si da un farmaco in doppio cieco (cioè gli può arrivare il farmaco o no), vanno incontro a una serie di aspettative. È normale nei trial clinici che i soggetti trattati con placebo presentino una risposta positiva. In realtà, al di là della risposta equivalente tra farmaco e placebo, l'effetto positivo dal punto di vista clinico nel caso del placebo si ha in una percentuale di pazienti molto inferiore rispetto al trattamento col farmaco. Non si tratta di scegliere se dare il farmaco o il placebo: si da il farmaco. (oggi in Europa non si possono fare trial clinici su pazienti sofferenti di depressione maggiore con placebo, perchè i farmaci bloccano intenzioni suicidarie, e non sarebbe etico non darli).

- Immagine 3 à si è visto che la **rTMS** (stimolazione magnetica transuranica), cioè l'applicazione di campi magnetici in certe aree del cervello che porta quindi ad alterazione dell'attività elettrica, ha una azione elettiva sempre in quelle 2 stesse aree (*24 e 25).*

- Immagine 4 à si è visto che le aree anatomiche dove si nota una normalizzazione della funzione, sono più diffuse ma con una maggior intensità sempre le stesse, nel cingolato 25, dopo trattamento con terapia elettroconvulsiva (**ECT**). Nonostante incontri l' avversione della società e della classe medica,se viene fatta in modo etico e controllato, è legale ed è efficace. Oggi si usano tecniche moderne dove non ci sono danni e il soggetto viene anche leggermente anestetizzato. Si fa generalmente con un paziente che ha tentato più volte il suicidio e non risponde ai farmaci, per cui l'unico modo è questa tecnica, che si fa chiaramente solo su pazienti ospedalizzati. La tecnica funziona e agisce su queste aree *(sempre 24 e 25)*

- Immagine 5 à **DBS** (deep brain stimulation = stimolazione profonda del cervello con impianto di elettrodi) si sta usando con molto successo nel trattamenti del Parkinson. È una tecnica ben tollerata e si sta sperimentando con successo anche nella depressione. Tra le varie aree che hanno dimostrato una remissione dei sintomi continuiamo a trovare una sovrapposizione con questo cingolato 25.

- Immagine 6 à se a una persona sana si chiede di evocare una **memoria autobiografica triste**, e gli si crea pochi minuti di pseudo depressione, si è dimostrato un cambiamento dell'attività metabolica in cingolato 25 che è il contrario di quello che fanno i trattamenti efficaci.

- Immagine 7 à se si somministra a soggetti sani una **dieta carente di triptofano** (precursore della serotonina) questo porta a una riduzione dei livelli di serotonina. La serotonina è un neurotrasmettitore importante nel mediare l'umore, e quindi con questa modificazione nutrizionale possiamo indurre sperimentalmente una tristezza, alterazioni dell'umore e la troviamo specifica in quell'area (*cingolato 25)*

- Immagine 8 à il polimorfismo genetico si manifesta quando è presente il sintomo depressivo, con alterazione sempre in cg25.

Tutti questi elementi dimostrano che c'è una componente anatomica. Dal punto di vista neurochimico questo corrisponde a una alterazione di livelli di monoammine: **serotonina e noradrenalina.** Esse sono liberate dalle rispettive terminazioni nervose (non dalla stessa!). La serotonina è sintetizzata a partire dal triptofano e la noradrenalina dalla tirosina. All'arrivo dell'impulso nervoso sono liberati dalle vescicole in cui sono immagazzinati, nello spazio sinaptico. Qui vanno ad agire sui loro recettori post-sinaptici. Ci sono vari tipi di recettori sia per la serotonina che per la noradrenalina. Ci sono anche dei recettori pre-sinaptici che, in modo retroattivo, hanno la funzione di modulare il loro stesso rilascio. Per regolarne i livelli plasmatici, le terminazioni nervose prevedono dei trasportatori che ricaptano i neurotrasmettitori all'interno della vescicola della terminazione sinaptica. Così liberano lo spazio sinaptico, ne regolano i livelli ed evitano lo spreco che avverrebbe con la degradazione metabolica, riutilizzandoli e richiudendoli nelle vescicole.

Il modo più efficace per aumentare i livelli di queste catecolamine è bloccare queste pompe di ricaptazione con farmaci che si legano specificamente. In questo modo si possono aumentare rispettivamente di noradrenalina e di serotonina.

La maggior parte dei **farmaci antidepressivi aumentano i livelli delle catecolamine**. *(diapo 'risposta al trattamento con antidepressivi')* Da qui è partita l'ipotesi che la depressione sia una patologia che dal punto di vista neurochimico corrisponde a una riduzione dei livelli di catecolamine. Quindi farmacologicamente bisogna bloccare la ricaptazione di queste monoammine e aumentarne i livelli.

Questi farmaci aumentano i livelli di catecolamine in circa 1 ora (il tempo di essere assorbiti), ma la riduzione dei sintomi comincia a manifestarsi solo dopo 1 mese (quelli strutturali anche fino a 1 anno). Un ciclo di trattamento con antidepressivi dura minimo 3 mesi e può proseguire se ci sono delle ricadute anche fino a 1 anno.

Come è possibile che dei farmaci che aumentano i livelli di neurotrasmettitore in modo così specifico ed efficace non diano la remissione dei sintomi subito?

Se una persona normale, che non soffre di depressione, prende un antidepressivo, il suo umore non cambia, non diventa euforico.

Appena dò il farmaco (**SSRI**), dopo 1 ora circa, sia nella persona normale che nel paziente depresso aumento i livelli di serotonina.

In viola, rosso (umore positivo) e blu (umore negativo) ho il grafico dell'umore: il paziente depresso e in basso nella linea blu, mentre la persona normale indicativamente ha un umore che oscilla tra il rosso e il blu.

Se dò l' SSRI a entrambi, vedo che l'umore della persona normale rimane oscillante, e l'umore del paziente depresso rimane basso. Dopo 1 mese il paziente torna alla normalità e la persona normale rimane oscillante.

C'è una disconnessione tra la neurochimica e la risposta clinica: la patologia risponde e la fisiologia non risponde.

Ma c'è qualcosa che non va perché se noi prendiamo l' **MDMA** (ecstasi) nel giro di 5 minuti i livelli di serotonina vanno alle stelle e la persona normale ha l'umore che va alle stelle a tal punto che sta benissimo e ama chiunque (tipica euforia da ecstasi).

Come è possibile che qui abbiamo la prova che la neuro chimica corrisponde a psico-comportamento, ma con gli antidepressivi no? Non è un problema di farmacocinetica, perché gli antidepressivi li abbiamo in circolo dopo pochi minuti/1 ora. Il meccanismo d'azione è un altro.

Questo si spiega con il **modello adattativo.** (2 *slides:'modello adattativo')* Si è visto che mantenere elevati per numerosi giorni-settimane livelli di noradrenalina, serotonina, glutammato, bloccando la pompa di ricaptazione. Questi stimolano in modo costante, ripetitivo il loro recettore e tutta una serie di segnali e cascate intracellulari. Non si limitano a fare un effetto acuto che comunque non lo vediamo, non sono in grado di agire come l'ecstasi nel migliorare l'umore della persona normale ne di agire sui sintomi del depresso, ma inducono un effetto cronico che si manifesta a livello di regolazione dell'espressione dei geni nel nucleo del neurone, nelle determinate aree in cui l'adattamento si è avverato (tipo la cg25) e porta quindi a una modifica della regolazione di fattori che vanni poi a valle, anche in senso temporale a modificare le connessioni e la plasticità di queste aree e di questi circuiti. Aree e circuiti che erano a loro volta state alterate dalla esposizione cronica allo stress (cioè alle mutate condizioni ambientali, come può essere anche un decorso post infartuale).

Il modello adattativo è una scoperta molto recente, di 8 anni fa, in cui si è visto che neuroni che normalmente hanno delle connessioni tramite i loro bottoni sinaptici, in uno stato di depressione hanno ridotte connessioni. L'alterazione nel neuroadattamento si manifesta con una alterazione del circuito. Quindi lo stato di trattamento, l'esposizione cronica, con diversi neurotrasmettitori porta a una maggior sintesi di un fattore neurotrofico che si chiama **BDNF** , che facilita la riformazione delle connessioni nervose e quindi il ristabilimento del circuito.

Il farmaco aumenta i livelli di naurotrasmettitore in modo cronico, questo va ad alterare l'espressione di diversi geni compresi quelli del fattore neurotrofico, e quest' ultimo fa aumentare le sinapsi. Come fa questo fiorire di sinapsi in modo aspecifico a trasformarsi poi in qualcosa di individuale per il paziente? Questo trattamento farmacologico serve a riportare a normalità il circuito neuronale, ripristina i processi neuroadattativi. Poi deve subentrare l' intervento non farmacologico, cioè quello psicoterapico.

*(diapo ‘***SSRI***’)* Questi farmaci hanno rivoluzionato il trattamento:

- fluoxetina (prozac)
- paroxetina
- sertralina
- citalopram

questi sono farmaci largamente utilizzati, ben tollerati , con eventi avversi limitati, in genere sono limitati ad alcuni effetti ben controllabili e limitabili. Sono farmaci che bloccano la ricaptazione della serotonina e che hanno quindi come indicazione i disturbi depressivi e la depressione maggiore. Alcuni, come la paroxetina, sono dimostrati avere efficacia anche su disturbi della sfera affettiva, come l’attacco di panico, la fobia sociale, disturbi ossessivi compulsivi.

La paroxetina è il più usato (seroxat), ma anche la sertralina e il citalopram (generici). Si alternano a seconda della risposta e a seconda degli eventi avversi.

Si sono sovrapposti ai vecchi primi antidepressivi, i **triciclici:** imipramina, amitriptilina, doxepina, nortriptilina. Sono dei farmaci tuttora efficaci, ma con una serie di eventi avversi che i nuovi non hanno. Essendo però conosciuti da più tempo si possono usare con più sicurezza e maneggevolezza. Spesso si ricorre al vecchio farmaco quando o non c’è risposta al nuovo, o quando il nuovo ha degli eventi avversi che il vecchio non aveva. I triciclici bloccano la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina, ma bloccano anche i recettori muscarinici (colinergici). Quindi assumere questi farmaci comportava anche dei fastidiosi effetti antimuscarinici, come la secchezza delle fauci, disturbo dell’accomodazione visiva,.. Questo può essere un problema con i pazienti anziani. L’avvento degli SSRI ha sicuramente migliorato la tollerabilità e il quadro di eventi avversi dei triciclici che però continuano a essere utilizzati.

I tetraciclici sono più recenti: es. il **bupropione,** è un antidepressivo scoperto 15 anni fa e agisce direttamente sui meccanismi alla base della dipendenza nicotinica. È un farmaco ben tollerato, però questo come tutti gli antidepressivi, possono presentare ad alto dosaggio, sovradosaggio, rischi di letalità.

Tabella riassuntiva di antidepressivi: *(effetti diversi su recettori e trasportatori*)

l’ultima colonna è il SERT (trasportatore della ricaptazione della serotonina)

dove ci sono tanti + abbiamo gli SSRI (citralopram, clomipramina, fluoxetina, imipramina, paroxetina…)

però abbiamo anche i + di farmaci come amoxapina, la clomipramina, la maproprimina, l’imipramina, che sono i vacchi triciclici, che agivano non solo sulla serotonina ma anche sulla ricaptazione della noradrenalina.

Alcuni di questi farmaci agivano anche sul recettore serotoninergico (5HT2): questo è un meccanismo antidepressivo in particolar modo per 2 farmaci molto vecchi che sono il nefazodone e il trazodone. Questi farmaci non sono molto maneggevoli ma sono ancora utilizzati.

Sono ancora utilizzati anche alcuni farmaci (antidepressivi molto vecchi) che inibiscono la MAO (mono-amino-ossidasi), enzima che degrada le monoamine. Quindi bloccando la MAO aumentano i livelli di monamine (col rischio di precipitare in reazioni a livello periferico, specialmente a livello del controllo della pressione).

Sempre dalla tabella si vede come i triciclici agiscano sui recettori della noradrenalina, della serotonina ma anche su quelli muscarinici dell' acetilcolina.

Altra tabella riguardo altri farmaci che vengono assorbiti abbastanza rapidamente e persistono nel plasma abbastanza a lungo de poter permettere anche un trattamento al giorno:

- SSRI

- SNRI (che bloccano reuptake sia di serotonina che di noradrenalina)

- Farmaci nuovi (fluoxetina e venlafaxina, che blocca sia reuptake della serotonina che della noradrenalina, ma non sono triciclici e quindi non hanno l'effetto anti-muscarinico degli antidepressivi triciclici)

- Triciclici

- Antagonisti di 5HT2

- Tetraciclici

(slide 'eventi avversi')

Gli eventi avversi più critici si possono chiaramente prevedere e derivano fondamentalmente da interazione con altri farmaci, perché questi farmaci sono metabolizzati a livello epatico, a livello del cyt p450 da alcune famiglie di isoenzimi (2D6 e 3A4). Questo vuol dire che c'è competizione per il substrato enzimatico. Quindi ci può essere interazione tra di loro o interazione con farmaci (cosa ben più grave) che agiscono da inibitori o induttori dell'enzima.

-

<u>Inibitori</u> dell'enzima vuol dire che l'enzima sarà meno efficiente a metabolizzare il farmaco (quindi riduce l'attività dell'enzima).

Quindi se prendo del citalopram in associazione col verapamil, mi aspetto una ridotta azione metabolica sul citalopram e un dosaggio di citalopram più elevato, una maggior disponibilità del farmaco. (mi aspetto rischio di sovradosaggio ed eventi avversi).

Come anche devo stare attento quando c'è il passaggio da un antidepressivo all'altro.

-

Induttore vuol dire, induzione dell'espressione genica di quell'enzima e quindi aumento dell'attività di quell'enzima. In questo caso mi aspetto biodisponibilità inferiore. (mi aspetto riduzione dell'efficacia).

Domanda 1 : sono stati fatti degli studi per provare se una dieta ricca di triptofano può avere lo stesso effetto dei farmaci o comunque aiutare?

Risposta: no. Se ce n'è in eccesso viene catabolizzato. Gli effetti si vedono se lo tolgo completamente dalla dieta.

Domanda 2 : l' MDMA ha un meccanismo d' azione sempre relativo al reuptake della serotonina? E non ho capito per quale motivo invece l'MDMA aumenta invece l'umore in maniera eccessiva.

Risposta: perché è diverso il meccanismo delle 2 classi di molecole sulla pompa di ricaptazione. L'MDMA la blocca in modo molto efficiente e i livelli di serotonina vanno subito molto alti a tutto il cervello e il suo effetto è molto più rapido e più forte di quello che si avrebbe con la….???

Domanda 3: nei pazienti depressi che rispondono a terapia, alla fine si ha un aumento del metabolismo della corteccia o una diminuzione?

Risposta: in pazienti che rispondono alla terapia si ha un elevato neurotrofismo e in determinare aree del cervello si è visto una normalizzazione dell'attività metabolica del cervello. Quello che abbiamo visto per il cingolato anteriore è che c'è nei 'non responders' un ipometabolismo, mentre nei 'responders' abbiamo un ipermetabolismo. In quello dell'area 25 invece c'era una diminuzione. SSRI riduce l'attività metabolica della cg25.

Domanda 4 : non si potrebbe usare qualcosa con un effetto simile mentre si aspetta l'entrata a regime dell' inibitore del reuptake, che ci mette circa 1 mesetto?

Risposta: MDMA è improponibile. Recentemente però hanno scoperto che la chetamina, anestetico dissociativo, induce un effetto acuto antidepressivo. In acuto, cioè dopo una singola somministrazione, induce plasticità esattamente come gli SSRI fanno in 1 mese. Questo aumento di plasticità in acuto però non è solo nelle aree del cervello coinvolte nella depressione ma anche nelle aree che portano a dipendenza psicologica. Quindi l'idea è buona ma bisogna trovare altre sostanze che inducano una rapida plasticità senza gli effetti avversi della chetamina, che comunque è una droga e un anestetico.

Domanda 5 : un aumento di serotonina da diminuito reuptake da anche dipendenza?

Risposta: no perché la chetamina agisce sull'acido glutammico.

D: Quindi gli antidepressivi non danno dipendenza?

R: C'è una sindrome clinica da discontinuazione rapida, che vuol dire che se il trattamento prolungato a dosaggi elevati(con SSRI) è bruscamente interrotto, subentra una sindrome da astinenza fisica che dura circa 1 settimana (con insonnia,…). Questo non significa dipendenza, è solo un problema di calo graduale del dosaggio. Non ci sono casi di dipendenza da antidepressivi.

-

Lezione di Farmacologia (sem2) del 23/4/2013 (1)

Lezione tenuta da: **professor Chiamulera**

Sbobinatore: **Filippo Gibelli**

Revisore: **Michele Bordini**

23/04/2013 GLI OPPIACEI

Allora gli **oppiacei**: sono sostanze simili tra loro per analogia chimica e di azione farmacologica all'**estratto del papavero da oppio**. Il papavero da oppio è un papavero dai cui calici dei fiori, per caratteristiche di specie e di clima in cui cresce, fuoriesce un **lattice** che in seguito al contatto con l'aria dà luogo ad un prodotto più o meno scuro che si chiama **oppio**. Questa sostanza è nota da secoli per la sua capacità di indurre degli effetti se assunta in diverse forme, ma **principalmente se fumata**.

Con la chimica nell''800 via via vennero scoperti i vari componenti delle sostanze...

Nel lattice c'erano degli **alcaloidi**(termine chimicamente non preciso, ma che dà comunque l'idea di sostanze che danno una **reazione di tipo basico) che hanno caratteristiche psico-attive.**

Quindi con la chimica fu scoperto che all'interno dell'oppio c'era una molecola che si chiama **morfina**; il nome le deriva da Morfeo, la divinità del sonno, in quanto aveva **proprietà ipnotico-sedative**.

In realtà poi nel papavero da oppio sono stati scoperte altre sostanze; le più importanti, associate alla morfina sono **codeina**, e **tebaina** (che non citeremo nell'ambito di questo corso).

L'**eroina**(anche **brown-sugar** o **junk** nel linguaggio slang anglosassone**)**, sicuramente la più nota degli oppiacei, è una **sostanza di laboratorio** ottenuta per **trasformazione chimica della morfina** (diacetilmorfina) per renderla **più rapidamente disponibile** e fu sviluppata nell'800 come **analgesico.** Si dimostrò avere delle **fortissime potenzialità di abuso-dipendenze** e quindi il suo uso terapeutico non esiste più.

La codeina è un **oppiaceo**, ha un'**azione ipnotico-sedativa ridotta** rispetto alla morfina e fin dall'inizio è stata usata per il suo **effetto anti-tussivo**, quindi stiamo già iniziando ad identificare quali sono gli effetti terapeutici di queste sostanze presenti nell'oppio.

La morfina già nell'800 era **ampiamente disponibile** in numerosi preparati e medicinali: il **laudano** era il più famoso ed è stato usato fino ai primi del '900 per le sue **proprietà sedative e ipnotiche** fondamentalmente, mentre la **codeina negli sciroppi per la tosse**.

Altre sostanze sono il **bipropossifene**, che è un **analgesico**, il **metadone**, ampiamente utilizzato con grande successo nel trattamento di **disassuefazione da dipendenza da oppiacei**, in particolar modo da dipendenza da eroina, il **Fentanil**, che è un oppiaceo a **rapida azione**, quindi utilizzato in analgesia, e poi tutta una serie di derivati della molecola chimica della morfina, quindi l'**idromorfone**, **idrocodone**, **ossicodone**, **ossimorfone**, che rientrano in numerosi preparati analgesici non molto diffusi in Italia, ma **molto diffusi negli USA** come **antidolorifici**; sono in genere le prime droghe che i ragazzini sperimentano a casa perché ampiamente commercializzati e facilmente trovabili nell'aramadietto dei medicinali delle case americane nelle case americane.

Ancora la **meperidina**, la **pentazocina** e quelle che sono i **Designer Oppioids**, un nome un po' cool, un po' alla moda, che comprende quelle sostanze che alcuni 'malefici' farmacologi e chimici continuamente inventano per uso illecito ed illegale.

Storicamente, dal punto di vista della chimica, abbiamo **una prima fase**, che è quella **ottocentesca**, di identificazione delle sostanze chimiche presenti nelle droghe... Le droghe in genere non sono mai state storicamente delle sostanze isolate, perché non c'era una sintesi, una conduzione di laboratorio, ma **erano tutte contenute** (e ancora adesso) **in sostanze naturali**, quindi nell'oppio, nelle foglie di tabacco, nel vino, nelle foglie della cannabis, etc.

Nell'800 furono **isolate e sintetizzate** dal punto di vista chimico per poi essere utilizzate in terapia in quanto presentavano degli effetti terapeutici.

Nel '900 abbiamo avuto un **grosso impulso della chimica farmaceutica**, che, ovviamente identificando gli aspetti buoni, ma anche quelli cattivi, come le potenzialità d'abuso, ha prodotto un **altissimo numero di molecole** che potessero essere buone da un punto di vista terapeutico, ma prive di potenzialità d'abuso... la maggior parte delle volte **ha fallito**... quindi molte di queste molecole sono finite nelle immondizie, mentre molte altre sono **finite nel mercato illegale**, quindi sono divenute **sostanze d'abuso**, come l'eroina, come l'ecstasy e tante altre...

E poi c'è una **terza fase**, chiamiamola sempre chimica, in questi ultimi anni, dove le conoscenze si sono diffuse ed è molto più facile allestire un laboratorio clandestino e quindi produrre derivati direttamente ed esclusivamente di un uso voluttuario in area di illeciti.

Quello che è importante capire è che, nel mondo occidentale, già dall'800, esistevano come sostanze d'abuso, in particolar modo in **ambienti abbastanza ristretti** (letterari), poi via via si diffusero nei primi del '900. L'**esplosione nella popolazione** diciamo fu **dopo la seconda guerra mondiale**, con il **movimento giovanile degli anni '60;** l'uso di sostanze (non solo oppiacei) divenne un modo per andare contro la società precostituita, la società conformista e quindi l'uso delle sostanze psico-attive ed i loro effetti divennero un **modo per fuggire da quella che era la società** .

È esistita, una sorta d'immagine romantica del poter **accedere ad un'altra dimensione mentale** e aprire le dimensioni della propria mente utilizzando le sostanze.

(ndr. La frase seguente è stata da me fortemente rielaborata in quanto non stava in piedi dal punto di vista logico e grammaticale, ma il senso è rimasto intatto) negli anni '60 e '70, usare eroina e morfina, nonostante gli **evidenti effetti deleteri** (rimanere agganciati ad una dipendenza e poi tutte le patologie secondarie correlate), non induceva nelle persone paura (come succede invece adesso) di compiere qualcosa di illecito, o di andare incontro a dei chiari e ben documentati effetti e conseguenze deleteri per la salute o addirittura mortali.

C'era una sorta di **esaltazione dell'uso delle sostanze**, tanto che, quando a metà degli anni '70 furono scoperti nel cervello dei **recettori a cui si legavano in modo specifico gli oppiacei**, la prima cosa che si pensò fu che noi avevamo dei recettori frutto dell'evoluzione fatti apposta per assumere queste sostanze (che comunque erano sostanze naturali) e quindi per provare gli effetti di queste sostanze... quindi l'ipotesi era: **noi siamo frutto di un'evoluzione, che si è adattata all'assunzione di sostanze presenti nelle piante**, nel papavero da oppio...

I recettori, battezzati appunto **recettori per oppioidi**, sono nel nostro organismo per legare delle **sostanze endogene**, da cui **recettori per oppioidi endogeni.**

GLI OPPIOIDI ENDOGENI

Quindi abbiamo gli **oppiacei**, sostanze naturali, e gli **oppioidi endogeni**, sostanze analoghe, con analoghi effetti, che abbiamo nel nostro organismo e che sono quindi dei **neurotrasmettitori, neuromodulatori**, che agiscono a livello di questi recettori.

Sono attualmente noti **tre sottotipi di recettori** per oppioidi endogeni: **μ, δ e κ**, e via via è stata identificata la funzione di questi recettori, in prima battuta vedendo quali di questi recettori mediavano l'effetto degli oppiacei, e poi ovviamente facendo così assegnando una funzione fisiologica agli oppioidi endogeni...

Gli oppioidi endogeni sono fondamentalmente l'**endorfina** (una sola sostanza), due **encefaline** (o enchefaline, *il prof dice di preferire questa seconda*), la **leu-encefalina**(leu sta per leucina), la **met-enchefalina** (met sta per metionina), e infine la **dinorfina**... e questi sono rispettivamente degli oppioidi endogeni che hanno diversi gradi di affinità verso i vari sottotipi di recettori.

Il primo, il più importante per grado di caratterizzazione, è il **recettore μ**, che si è visto mediare gli **effetti analgesici sia sopraspinale che spinale** della morfina, la **sedazione**, l'**effetto inibitorio a livello centrale della respirazione** sul centro del respiro, un **rallentato transito a livello gastro-intestinale**, che porta poi al tipico effetto di stipsi, anti-diarroico o (*parola incomprensibile*???) a seconda di come si vuol vedere della morfina e poi la **modulazione generale**, a seconda di dove si

trovano questi recettori, che sono sia centrali che periferici, **di diversi ormoni e neurotrasmettitori**.

Qui l'affinità maggiore è per le **endorfine**, poi via via a calare per enchefaline e per le dinorfine.

Le endorfine, e in particolar modo la β-endorfina, sono **polipeptidi fatti da diversi amminoacidi**, **non molecole semplici come i neurotrasmettitori** e la stessa cosa vale per enchefaline e per dinorfine, derivano da un'**unica grande molecola** che viene sintetizzata come tale dai neuroni, che si chiama **pre-proopiomelanocorticotropina**, (non serve che lo impariate a memoria, ma giusto per ricordarvi) l'abbreviazione è **Pre-POMC oppure POMC**... questa è una tattica che usa spesso l'organismo: sintetizza dei precursori, che vengono rilasciati in forma pre e poi via via nei vari tessuti vengono **scissi a liberare le sostanze**, che acquisiscono un loro ruolo fisiologico separatamente...

Dalla pre-proopiomelanocorticotropina è una sostanza la cui scissione porterà a formare gli **oppioidi endogeni** (pro-opio), la **corticotropina** e la **melatonina**, quindi varie sostanze (ormoni, neurotrasmettitori).

I **recettori δ** sono sempre recettori per oppioidi endogeni, ma **meno diffusi**, hanno una modulazione in particolar modo nel sistema nervoso centrale nel **rilascio di ormoni e di neurotrasmettitori**.

Infine il **sottotipo κ**, anch'esso coinvolto nella **trasmissione nocicettiva**, quindi nella **trasmissione dolorifica**, che avviene a vari livelli (periferico, spinale, sopraspinale, centrale, li vedremo rapidamente solo per quanto riguarda il ruolo appunto degli oppioidi e degli oppiacei).

Il recettore κ media anche quelli che sono gli e**ffetti psicotomimetici degli oppioidi endogeni**, e anch'esso agisce **a livello gastro-intestinale**.

Il recettore κ ha un'**affinità elettiva nei confronti di dinorfina**... ecco quindi da questo punto di vista quelli che sono gli strumenti farmacologici che abbiamo a disposizione, noi sappiamo che la maggior parte degli oppiacei naturali e sintetici **agiscono sui μ e sui δ**; la stessa cosa vale per gli oppiodi endogeni **enchefaline ed endorfine**... Per il κ, che potenzialmente potrebbe essere un recettore da sfruttare per numerosi effetti terapeutici, **non sono stati identificate delle molecole selettive**; quella che abbiamo come molecole endogene è la **dinorfina**...

Naturalmente nel momento in cui si è scoperto che esistono dei recettori per oppioidi endogeni, la domanda era: **perché abbiamo un sistema di droga ipnotico-sedativa endogena?**

La spiegazione è stata abbastanza evidente **caratterizzando le funzioni del sistema degli oppioidi endogeni**, ovviamente con tecniche sperimentali...

Gli oppioidi endogeni vengono rilasciati in grandi quantità in quelle situazioni chiamiamole fisio-patologiche che richiedono **una sorta di risposta adattativa** in una funzione ovviamente difensiva da parte dell'organismo... vengono rilasciati in alta quantità durante **situazioni di stress** e anche quando ci sono dei **traumi particolarmente estesi o dolorosi**... quindi gli oppioidi endogeni vengono rilasciati in grande quantità **dopo un forte trauma**, un'**amputazione**, **dolori ossei**, **durante il parto** vengono rilasciati un sacco di oppioidi endogeni, e poi nelle situazioni di stress cronico, e quindi Madre Natura ci ha dato dei recettori non per "farci" di sostanze esterne, ma per avere **una sorta di automedicazione endogena** in queste situazioni estreme, tale quindi da poterle

superare e quindi avere quell'elemento dal punto di vista di selettività adattativa e riproduttiva (noi e anche gli altri mammiferi che presentano questo sistema) che ci permetta di sopravvivere.

La cosa interessante, è un'ipotesi, tanto per darvi un'idea dell'importanza di questo sistema, è che si è visto che **nelle situazioni di endurance**, cioè di attività aerobica protratta, vengono r**ilasciate grandissime quantità di oppioidi endogeni**, tali che vengono anche rilevate con sistemi di visualizzazione cerebrale come **modifiche nel numero dei recettori per oppioidi endogeni**.

Con parole più semplici, dopo una prova di endurance aerobica (una mezza maratona, una maratona, una lunga corsa in bici, una lunga nuotata e via dicendo) si è visto addirittura **cambiare il numero di recettori per oppioidi endogeni** a livello cerebrale.

Chiunque ha fatto questo tipo di sport potrà descrivere soggettivamente che dopo una di queste prove si sente particolarmente rilassato, nonostante sia stanco, o dolorante. Sicuramente l'eventuale dolore che sente ad articolazioni, caviglie, ginocchia e muscoli è sempre dovuto in parte all'acido lattico (nei muscoli) e comunque è **sempre ridotto rispetto a quello che sentirebbe una persona non allenata**.

*L*a spiegazione che è stata data è che c'è una sorta adattamento delle persone che fanno esercizi fisici intensi; esiste un **neuroadattamento al sistema degli oppioidi endogeni** tale per cui la persona va incontro ad **una forma** di **automedicazione endogena** che permette di sopportare questo tipo di attività.

Sempre dal punto di vista evoluzionistico (ricordiamoci che noi siamo la risultante di tutta una serie di cose che sono successe decine di centinaia di migliaia e di milioni di anni fa) si suppone che questo sistema abbia **garantito la sopravvivenza** dell'uomo maschio che per sopravvivere e riprodursi doveva appunto **coprire lunghe distanze** per seguire la preda (l'uomo cacciatore prima di diventare agricoltore) e riuscire a ritornare la sera nella caverna con cibo a sufficienza per i figli, la famiglia, conquistarsi la donna e riprodursi.

Essendo impossibile dimostrarlo in modo retrospettivo, **è stata dimostrata in modo contingente**, attuale, studiando il profilo dei **maratoneti kenyoti**, che hanno delle caratteristiche fenotipiche, come sapete, di ottimi maratoneti e si è visto che hanno un **sistema degli oppioidi endogeni particolarmente sviluppato** che, oltre naturalmente alle caratteristiche fisiche, muscoloscheletriche, cardiovascolari e respiratorie; sono **particolarmente bravi nel fare le maratone** e ci si è accorti che, dal punto di vista chiamiamolo socio-antropologico, l'elemento di selettività in quell'ambito di ambiente naturale, in quell'ambito di quella società è quello (fa ridere, però è così) ... l'uomo aveva successo con la donna **se portava un certo numero di bestiame in dote**, e il sistema sociale accettato per procurarsi il bestiame era una sorta di **furto del bestiame**, e quindi visto che gli spazi erano grandi, questi uomini andavano in luoghi molto lontani, rubavano bestiame e **lo riportavano indietro correndo per gli altipiani del Kenya**, e quindi si è selezionata una popolazione di buoni corridori, perché chi non era in grado di correre non era in grado di trovare il bestiame, quindi di trovare la donna, quindi di riprodursi.

Noi non siamo diversi: anche noi siamo discendenti di popolazioni cacciatrici...

Chiuso questo aspetto socio-antropologico vediamo una **lista di oppioidi e oppiacei ed il loro uso terapeutico in quanto fondamentali come farmaci analgesici.**

OPPIOIDI ED OPPIACEI COME ANALGESICI

Ricordiamoci che, nonostante tutto, la **morfina**, ovvero il prodotto naturale che però oggi come oggi viene messo sul mercato in parte per sintesi e in parte per estrazione dal papavero ancora, comunque ancora largamente utilizzata, **rimane tuttora il migliore analgesico nel senso di efficacia**.

Io sto sempre molto attento a **non usare la parola potente**: penso che il professor Fumagalli nelle lezioni di farmacodinamica vi abbia spiegato la **differenza tra potente ed efficace**: in genere nel linguaggio colloquiale noi diciamo potente un qualcosa che ha una grande azione, ma i**n farmacologia una grande azione, cioè tanto effetto, si chiama efficacia**; la **potenza è relativa soltanto al dosaggio**.

Un farmaco potente vuol dire che fa la stessa cosa di un altro ma la fa **ad un dosaggio più basso**, quindi sto sempre molto attento a lezione ad usare il termine potente... è chiaro che se poi parliamo al bar posso anche dirvi "La morfina è l'analgesico più potente che esista", però non è il modo corretto... Il modo corretto è: "La morfina è l'**analgesico più efficace che esista**".

Poi abbiamo una serie di derivati della morfina, che appunto vi avevo anticipato prima: l'**idromorfone**, l'**ossimorfone**: questi sono tutti farmaci che agiscono a **dosaggi più bassi della morfina**, quindi sono **più potenti**, con durate di analgesia indicate da queste finestre temporali, con efficacia molto elevata.

METADONE

Anche **il metadone è un analgesico**: il metadone agisce come a**gonista sui recettori μ** esattamente come morfina, idromorfone e ossimorfone, però il suo uso elettivo è nella **terapia di disassuefazione da dipendenza da eroina**. Spazziamo via qualsiasi accezione moralistica: indipendentemente dal fatto che il metadone sia un farmaco, non viene assolutamente utilizzato nelle comunità terapeutiche, ma **viene usato con grande successo nelle terapie contro le tossico-dipendenze**, nel servizio sanitario nazionale.

Questo perché il metadone è un **oppioide, analgesico, euforizzante, analgesico e sedativo** che induce degli effetti simili a morfina ed eroina, con la differenza che per provare questi effetti viene **somministrato per via orale** ed ha una durata d'azione **superiore a quella dell'eroina**, quindi dare al mattino ad un tossicodipendente da eroina un bicchierino di metadone vuol dire tra virgolette, in senso farmacocinetico, **coprirlo per molte più ore** di quanto potrebbe coprirlo un'iniezione di eroina, con tutti i vantaggi più che ovvi che questo vuol dire; cioè **la persona non andrà a cercarsi la sostanza e ad assumerla per via iniettiva**.

Quali sono i rischi dell'assunzione per via iniettiva? HIV, certo, ma ancora di più epatite C, e tutte quelle che possono essere le infezioni che si contraggono tramite l'uso di materiale sporco o infettato.

Poi c'è un altro aspetto: il metadone, dato il suo duraturo effetto, **consente di impedire la comparsa della crisi di astinenza**, in quanto consente di far venire tutte le mattine il tossico-dipendente al servizio di tossico-dipendenza a pigliarsi il metadone perché ne ha bisogno (nella fase di disassuefazione c'è infatti da gestire la crisi di astinenza) e quindi di **tenerlo sotto controllo**,

perché questo è un altro grosso problema delle tossico-dipendenze: non c'è solamente il farmaco, ma c'è anche il **supporto psicologico e sociale**, che si può fare solo se la persona viene lì.

Questa terapia è l**argamente utilizzata in tutto il mondo**; solo in Italia ci sono dei detrattori che dicono: “Ma continui a dargli una droga!?”, ma la realtà è che certo, continui a dargli una droga, ma **in modo estremamente pragmatico**, perchè questo ci consente di continuare ad averlo a servizio ogni mattina, di **poterlo seguire** e di dargli **anche il resto del trattamento**, ovvero psicologico e sociale.

Il metadone ha quindi avuto un **impatto molto positivo sul trattamento della dipendenza da eroina**.

Il metadone ha quindi queste caratteristiche di **farmacocinetica più prolungata**, grazie anche alla **via di somministrazione orale** rispetto all'eroina, e poi ha anche un'azione sul recettore μ di **agonismo parziale** tale che se nel corso della giornata l'eroinomane assume eroina, l'effetto di questa eroina è **antagonizzato dal metadone** che è sul recettore: il recettore è lì, **occupato da metadone** che sta facendo il suo **blando effetto ipnotico-sedativo** e nel caso in cui la persona ricadesse nell'eroina, il suo effetto è bloccato.

Quindi siamo in un tipo di strategia farmacologica, scusate l'enfasi, direi geniale, perché questo permette di **gestire la fase immediata della sindrome da astinenza**, di **tenere la persona agganciata**, ma non alla dipendenza, bensì alla terapia e ovviamente di **avviare un percorso di graduale disassuefazione** e nel caso in cui ricadesse, l'effetto è bloccato.

Questo tipo di approccio è stato utilizzato negli ultimi anni tale e quale nel **trattamento della dipendenza da tabacco** con un farmaco che ha un'azione simile, quindi **parziale sostituzione** ma **blocco degli eventuali effetti della nicotina**.

Studente*: “**Ma il metadone ha meno efficacia dell'eroina**? Cioè non ho capito questo: ha lo stesso degli effetti simili all'eroina, cioè ipnotici o comunque...”*

Risposta del professore*: “Sì, ma comunque **l'efficacia è più bassa**, l'effetto inotico-sedativo è più basso”*

Replica dello studente*: “ Serve più che altro a non fare venire la crisi di astinenza magari e al posto di quando prende l'eroina sente meno l'effetto quindi diventa meno dipendente...?”*

Risposta del professore*: “No, un attimo, con calma, un passo alla volta: **l'effetto ipnotico-sedativo è più basso**, cioè una persona sotto gli effetti di eroina **è una persona che cade nel giro di pochi secondi in uno stato di ipnosi e sedazione**... col metadone questo non succede, perché c'è bisogno di un certo tempo per l'assorbimento. L'effetto comunque è un effetto di azione sui recettori, quindi dà l'effetto ricercato **ma in particolar modo evita la comparsa della crisi d'astinenza**, che ha un **effetto**, lo vedremo nella prossima lezione, **uguale e contrario a quello che induce la sostanza;***

*quindi crisi di astinenza da oppiacei, che sono ipnotico-sedativi, è in genere un effetto opposto di irritabilità, eccitazione generalizzata a livello periferico e centrale. L'effetto è più basso, quindi, con parole più semplici, **il metadone è una sostanza psicoattiva che dà effetti piacevoli, mentre farsi un'iniezione di eroina endovena è come provare un orgasmo**, va bene? Allora è chiaro che pigliando metadone non c'è lo stesso effetto...*

*Ma il problema non è prendere metadone per fare qualcosa di piacevole, avere uno sballo o un semi-orgasmo, no! **Lo scopo principale è evitare la comparsa degli effetti opposti e contrari** che si hanno con la crisi di astinenza.*

*Nelle dipendenze inizialmente si piglia la sostanza **per provare il piacere,** e il termine tecnico per questo è il **rinforzo positivo**... col tempo la sostanza si piglia invece **per evitare il dispiacere**, e questo tecnicamente si chiama il **rinforzo negativo**, non perché sia negativo, ma semplicemente perché un rinforzo per contrastare lo stato negativo... Mi spiego?*

***Replica dello studente**: "Quindi se uno sotto metadone prende eroina, questa ha meno effetto?"*

***Risposta del professore**: "Sì, **perchè il recettore è tappato**. Quindi è una terapia che da questo punto di vista di pragmatismo è fantastica.*

***Domanda di un secondo studente**: "Ma nel momento in cui uno continua a prendere metadone, resta comunque dipendente da metadone?"*

***Risposta del professore**: "Allora prendere il metadone significa entrare in uno schema di trattamento: il paziente è seguito quotidianamente, c'è una **terapia integrata** e poi c'è il c**alo graduale del dosaggio di metadone**. Adesso non mi voglio addentrare nella terapia da disassuefazione da eroina, ma ultimamente è stato introdotto un altro farmaco che è ancora meglio del metadone, che è l'ultimo della lista, si chiama **Buprenorfina**, che ha caratteristiche simili a quelle del metadone, ma con **effetti recettoriali ancora meno forti**, quindi abbiamo lo stesso meccanismo, ma è un **miglioramento del metadone**. Oggi come oggi si dà **metà metadone e metà buprenorfina** e prevedo che col tempo prevarrà la buprenorfina, perché si lega col recettore, induce un **blando effetto oppioide**, ipnotico-sedativo, però ha anche un'**azione di blocco del recettore**. Buprenorfina non agisce sugli altri recettori, ma **anzi li blocca** (δ e κ) ed ha una durata d'azione che è leggermente superiore a quella del metadone, quindi c'è un'ulteriore copertura.*

*E **tutto ovviamente all'interno di un programma terapeutico**: il metadone non è "Va bene tieni un'altra droga, ciao vattene pure!".*

<u>ALTRI OPPIOIDI COMUNI</u>

Degli altri oppioidi comuni vorrei richiamare la vostra attenzione sul **Fentanil**, che troverete anche chiamato **fentanile**, che sono usati nell'anestesia generale come componente analgesica.

Sono farmaci che come vedete si usano **principalmente per via parenterale**; il Fentanil ha un **basso rapporto orale/parenterale**: vuol dire che è bassa la biodisponibilità per via orale.

Vengono usati per uso parenterale e quello che ovviamente può aiutarvi a ricordare, a richiamare l'attenzione su questi composti è il fatto che **la durata del loro effetto è molto breve**, quindi servono ovviamente in quello che è il mix dell'anestesia generale e sono i componenti dell'anestesia generale della risposta analgesica.

Questi farmaci vengono usati in quel tipo di anestesia generale che si chiama **neuroletto-analgesia**, tale che non è necessario indurre ipnosi completa del soggetto... gli si dà un neurolettico, vi ricordate cos'è un neurolettico? Un **anti-psicotico di prima generazione**, che quindi blocca una qualsiasi reazione emotiva in questo caso alla situazione chirurgica... gli si dà l'analgesico, quindi in questo caso il paziente è completamente sedato, è completamente protetto dal dolore, ma è sveglio, può quindi affrontare i vari tipi di chirurgia che richiedono il paziente sveglio.

Poi abbiamo una serie di altri prodotti, in particolare vorrei richiamare la vostra attenzione sulla **codeina, l'idrocodone e l'ossicodone**... questi sono farmaci che hanno un'**azione sul recettore μ** ed hanno un'azione analgesica e ipnotico-sedativa, ma non così forte come la morfina come i primi in alto e **l'uso elettivo è l'uso nell'inibizione del centro del respiro** che, terapeuticamente parlando, viene sfruttato per l'**inibizione della tosse**. La tosse può avere vari meccanismi, lo sapete è un **meccanismo riflesso**, per l'eliminazione dei corpi estranei presenti nell'albero respiratorio... può essere appunto stimolata dalla presenza di pulviscolo, oggetti, o modifica del contenuto dell'albero bronchiale, per esempio un'aumentata produzione di muco, una ridotta fluidificazione di muco... ma può essere **anche innescata quando c'è uno stato di infiammazione delle terminazioni nervose**, quindi questo è un messaggio che arriva alle terminazioni nervose sensoriali, che arrivano quindi a livello centrale in quello che viene definito **centro della tosse**, e quindi stimolano un riflesso tussivo che porta alla cosiddetta tosse, ha vari nomi, tosse secca, tosse nervosa.

Allora in questo caso **usare un farmaco espettorante**, cioè che facilita la rimozione del muco o che lo rende più fluido, Fluimucil no? Acetilcisteina? Li conoscete... **non avrebbe utilità** perché in questo caso lo stimolo tussivo non è dovuto alla presenza di un corpo estraneo o a un'aumentata ostruzione bronchiale, ma **è dovuto proprio ad un'irritazione periferica**.

E' chiaro che bisogna agire sulla causa, quindi in questo caso un bell'aerosol in cui c'è anche del cortisone, anti-infiammatorio, può aiutare a lenire l'infiammazione, però l'uso immediato di qualcosa che riduca il sintomo, quindi l'uso di un **farmaco antitussivo**... “Dottore, mi dia” (faccio finta di parlare col farmacista) un farmaco per la tosse secca, nervosa”... allora in questo caso un effetto di tipo sintomatico inibisce il centro della tosse.

Attenzione: centro della tosse e centro del respiro. Fate conto che questi farmaci passano per la *(ndr. parola incomprensibile, barriera?)* encefalica, e questo comporta tutta una serie di problemi che ha tutta questa classe di farmaci, cioè l'**inibizione del centro del respiro** può portare a quello che è il principale effetto tossico da sovradosaggio, che porta quindi ad inibizione del respiro, **coma** e **morte**.

In questo caso l'inibizione del centro del respiro è un **effetto centrale** e quindi *(ndr. vi si può incorrere)* nei casi di intossicazione con overdose di questi farmaci... **con la codeina è difficile**, perché come vi spiegherò tra poco bisognerebbe assumerne grossi quantitativi, ma è un rischio che

si corre facilmente **con la morfina, con l'idromorfone, con il metadone** assunti a dosaggi troppo elevati. In questo caso la pratica di intervento d'emergenza consiste nel dare un **antagonista del farmaco** per fare in modo quindi che il recettore venga spiazzato dai recettori su cui stava agendo, quindi il farmaco più utilizzato per contrastare la depressione respiratoria da oppioidi è il **naloxone**, che **antagonista dei recettori μ**.

Perchè è difficile andare incontro a depressione respiratoria da codeina? La codeina è fondamentalmente **presente negli sciroppi della tosse**... sinceramente non so e confesso l'ignoranza se è presente ancora in forma di compresse o pastiglie, bisogna andare a vedere... la maggior parte di questi prodotti è presente in sciroppi.

Gli sciroppi sono fatti in modo tale che è **pressoché impossibile assumerne un dosaggio elevato** tale da provarne gli effetti euforizzanti, gli effetti ipnotico-sedativi ad uso voluttuario e, a maggior ragione, quantitativi che portano a depressione respiratoria, poiché è uno sciroppo; è quindi una formulazione farmaceutica in cui **2/3 (**65%)**della massa è costituita da zucchero, per il resto è acqua;** ottenere gli effetti diciamo da sballo o peggio ancora gli effetti da overdose bisognerebbe berne quantitativi tali da indurre vomito o reazione lassativa. Questo è un sistema, un veicolo, che non è stato scelto a caso: neanche i ragazzini che si vogliono fare di codeina si bevono un barattolo di 250 ml di sciroppo della tosse... prima di avere effetti piacevoli o spiacevoli hanno già o vomitato oppure sono già seduti sul water... Questo è un **sistema che si usa in generale come formulazione per evitare l'assunzione di grossi quantitativi di sostanze letali o cattive**.

Un po' come l'**alcool denaturato**: l'alcool, l'etanolo, se voi volete comprarlo è sotto controllo, quindi o lo comperate al **consorzio agrario**, l'alcool puro, o lo comperate **come prodotto da laboratorio**, quindi dovete essere un laboratorio che fa fattura... una volta si trovava anche in farmacia, ma insomma bisogna giustificare perché uno compra l'etanolo... Però insomma dappertutto troviamo l'alcool denaturato, giusto? Allora, mica stupidi, a parte il colore rosa che... il colore rosa è **dovuto ad un colorante che non si può togliere**, quindi uno non può usarlo per produrre bevande alcooliche e in più dentro ha delle **sostanze di gusto sgradevole**, in genere la chinina, amare, che quindi ne impediscono l'uso chiamiamolo alimentare, per fare bevande alcooliche.

Il commercio dell'alcool è controllato per evitare appunto che le persone producano delle bevande alcooliche.

*Studente: "Esiste anche nella **formulazione a gocce**?"*

Professore: "Cosa?"

*Studente: "La **codeina**"*

Professore "Sì"

Studentessa interviene “E' stra amara”

Professore: “Sì, se vuoi farti 5-6 flaconcini di codeina...”

MECCANISMI DI ANALGESIA DEGLI OPPIOIDI

La cosa che però approfondirei è il **meccanismo per cui questi farmaci sono analgesici**... perchè questi farmaci hanno le migliori caratteristiche analgesiche in assoluto?

Perchè **agiscono a vari livelli**... l'effetto è molto forte, l'efficacia è elevata e vediamo varie di queste immagini, per capire a quali livelli si *(ndr. rumore stranissimo durante la parola successiva modula?)* la trasmissione nocicettiva.

Allora questa è la prima immagine relativa alla periferia: lo stimolo doloroso può essere uno stimolo fisico di varie origini, quindi un aumento della temperatura, un trauma, lesione del tessuto, avete fatto l'infiammazione? Ecco allora sapete che vengono **rilasciate numerose sostanze chimiche** ad azione anche dolorifica, con lo scopo di trasmettere anche il dolore... queste informazioni vengono **portate a livello spinale** con un neurone afferente primario che già presenta **sia a livello** diciamo **di partenza**, che poi **a livello di terminazione nervosa**, (come dice la didascalia... qui il corpo cellulare non è mostrato, ma c'è un corpo cellulare, questi sono dendriti e questo è l'assone) già a livello sia dendritico, quindi di ricezione del segnale che a livello di ricezione sinaptica i recettori μ (questo è la sigla per μ: μ Oppiod Receptor), quindi a livello di recettori μ già **inibiscono la trasmissione del segnale nocicettivo**. Questo poi avviene a livello di terminazione sinaptica perchè i**nibiscono l'entrata degli ioni Calcio**, e gli ioni Calcio sono quelli che facilitano la fusione delle vescicole di neurotrasmettitore e il rilascio di neurotrasmettitore, che in questo caso può essere o neuropeptide o glutammato a livello del **recettore delle corna dorsali del midollo spinale**. Quindi c'è un'**azione doppia**: di **inibizione della trasmissione del messaggio** e di **inibizione di rilascio di neurotrasmettitore** tra il primo neurone afferente primario e il neurone che è presente a livello dei corni dorsali del midollo spinale, che porta il messaggio in direzione periferia → centro.

Quindi questo è un **primo livello di inibizione**. Attenzione che è un meccanismo molto efficiente, perché i recettori μ sono presenti anche su questo neurone delle corna dorsali, con un'**azione elettiva che è quella di attivare i canali del Potassio**... attivazione dei canali del Potassio vuol dire maggiore uscita di Potassio, che vuol dire **iperpolarizzazione della membrana** e quindi, se vogliamo, potenziale post-sinaptico di tipo inibitorio, quindi comunque un'**ulteriore riduzione** della trasmissione del segnale.

Interessante notare che qui il neurotrasmettitore principale è l'**acido glutammico**, che agisce rispettivamente sui recettori **NMDA e AMPA**, e questo è un campo di ricerca che da un bel po' di anni sta cercando dei farmaci che possano in qualche modo bloccare questi recettori e quindi essere usati **in sostituzione degli analgesici oppioidi**...

Quella degli analgesici oppioidi è una condanna: sono i farmaci più efficaci come analgesici, però purtroppo **si portano dietro depressione respiratoria, coma e il rischio della dipendenza**, quindi

è una condanna della farmacologia, della terapia ormai da decenni... di questi farmaci assolutamente non possiamo farne a meno, ma si portano dietro dei problemi non da poco... quindi la ricerca intorno agli analgesici è sempre una ricerca molto attiva, anche se non si riesce ancora a trovare qualcosa di simile, e questo è ben spiegato, perché il sistema dei recettori è il sistema endogeno fisiologico, quindi un sistema endogeno fisiologico che ci dà analgesia nelle situazioni estreme cui può andare incontro l'organismo è chiaro che **è al momento il miglior sistema che è stato selezionato dalla selezione naturale**... quindi noi abbiamo dei farmaci di per sé molto pericolosi che però funzionano agendo sul sistema più efficiente di analgesia che c'è in natura, mi spiego?

Allora quello che abbiamo visto nella figura di prima è fondamentalmente questo pezzo qui: quindi questa è la terminazione, l'afferenza degli stimoli nocicettivi che viene trasferita nell'assone nelle corna dorsali, quindi quello che prima vedevamo come neurone post-sinaptico è questa pallina nera... da qui le vie che portano verso il centro sono le **vie spino-talamiche**: vediamo che hanno una seconda sinapsi a livello del bulbo e del ponte e poi *(ndr. parola incomprensibile)* a livello del **talamo ventro-caudale**. Il talamo ventro-caudale è una **stazione molto importante nella trasmissione del dolore,** ovviamente siamo a livello centrale, siamo a livello sotto-corticale, e come vedremo adesso gli oppioidi agiscono anche a quel livello lì.

Quindi abbiamo **diverse stazioni** su cui modulare la trasmissione nocicettiva.

Apro una parentesi: il fatto che le afferenze sensoriali abbiano varie stazioni ha un **significato neuroanatomico**, cioè poter operare dei **filtri** via via lungo la strada di elaborazione del segnale... quindi per esempio certi stimoli nocicettivi non serve che direttamente al centro siano resi consapevoli ed evidenti a livello corticale, ma possono **semplicemente indurre delle risposte riflesse**. Il fatto che lo stimolo dolorifico arrivi a livello centrale significa che ha passato tutti i filtri, ha una certa rilevanza, ha una certa entità...vi ricordo che lo stimolo dolorifico è **molto più veloce degli altri stimoli sensoriali**, per ovvi motivi, e se arriva a livello centrale, a livello di corteccia, vuol dire che **richiede l'intervento di comportamenti** ed azioni da parte dell'organismo.

E' chiaro che nel momento in cui arriva a livello corticale ce n'è anche la consapevolezza cosciente dell'attacco di dolore.

Non voglio fare tutta una lezione sulla algesia, sul dolore, ma vi ricordo che abbiamo due tipi di dolore: il **dolore acuto** e il **dolore cronico**... abbiamo molte forme patologiche in cui il dolore diventa cronico e spesso è caratterizzato da **iperalgesia**, dove iperalgesia non è soltanto il dolore cronico, ma è un **dolore indotto da stimoli che di per sé non sarebbero nocicettivi**, ok?

Una tipica iperalgesia per degenerazione dei nervi periferici la possiamo vedere nella **tipica camminata dell'alcoolista**: l'alcoolista, ad un certo livello ormai di alcoolismo in cui subentra anche **neurodegenerazione**, se voi lo vedete camminare sembra che cammini come uno che cammina sulle uova... appoggia i piedi lentamente, e questo è un **segno di iperalgesia a livello periferico**, ok? questo è un segnale di una degenerazione, quindi di uno stimolo che normalmente non è dolorifico (normalmente appoggiamo il piede a terra senza provare dolore), ma nel caso dell'alcoolista il dolore è dovuto ad iperalgesia.

Allora abbiamo questi vari altri siti d'azione degli oppioidi, quindi

A) un'**azione diretta a livello dei tessuti periferici** in cui è arrivato lo stimolo nocicettivo

B) a livello dei **corni dorsali del midollo**

C) e poi delle possibili, perché *(frase pronunciata sottovoce, incomprensibile)* **a livello del talamo**

A livello del tronco encefalico, quindi qui a livello di bulbo e ponte, l'azione dei recettori μ qual è? Prima l'abbiamo vista, è **blocco del Calcio a livello presinaptico** e **aumento del Potassio**, mentre a livello del tronco encefalico cosa abbiamo? **Inibizione del rilascio di GABA**.

GABA è un neurotrasmettitore inibitorio, quindi se noi inibiamo la trasmissione di GABA, inibiamo un'inibizione... attenzione che sapete che si mangia la coda... e inibiamo l'inibizione del GABA su cosa? Sul recettore del GABA, un recettore inibitorio, quindi **inibiamo l'inibizione dell'inibitore, e quindi meno per meno per meno: quindi abbiamo in realtà un potenziamento dell'inibizione**. Mi sono spiegato? Ho fatto un po' di casino? E' fondamentalmente un'inibizione della trasmissione nocicettiva disinibendo un neurone inibitorio.

L'effetto analgesico degli oppioidi è solo in queste vie ascendenti? No: **la modulazione del dolore avviene anche nella vie discendenti**. Questo perché? Perché noi abbiamo dei sistemi neuroanatomici che, sia dal punto di vista sensoriale, dell'elaborazione dell'informazione sensoriale, che dal punto di vista dell'elaborazione della trasmissione nocicettiva, **non sono semplici affluenze**, afferenze di informazioni dalla periferia verso il centro, ma c'è anche una **modulazione top-down**, cioè dal centro alla periferia, che serve appunto a **modulare e a filtrare le informazioni**, perché altrimenti si sarebbe costantemente esposti a migliaia di informazioni sensoriali e a migliaia di sensazioni anche potenzialmente dolorifiche, ma non così dolorifiche da richiedere una risposta da parte del nostro organismo.

Quindi esistono fisiologicamente delle vie discendenti. Queste vie discendenti, come le potete vedere, sono le vie che **dalla corteccia scendono al mesencefalo**, e in particolar modo la prima sinapsi è a livello di un'area che si chiama **grigio periacqueduttale**... questa è un'area tra parentesi ricca di neuroni che producono serotonina... da qui parte un neurone che contrae una **seconda sinapsi a livello del bulbo**, esattamente nel **bulbo rostrale-ventrale**, da cui poi scende a livello delle corna dorsali lungo il midollo spinale.

Allora quello che si è visto è che il sistema degli oppioidi endogeni agisce a tutti questi livelli, perché i recettori μ sono presenti a livello sia pre che post-sinaptico, quindi **modulano l'inibizione discendente del segnale dolorifico**... come lo modulano? Lo modulano stimolando...

Quindi **inibiscono a vari livelli l'ascensione**, l'afferenza del segnale nocicettivo e **facilitano invece in senso discendente l'inibizione**.

Quindi noi abbiamo globalmente i farmaci più efficaci nel trattamento del dolore... questi farmaci però si portano dietro una serie di eventi avversi.

TOLLERANZA AGLI OPPIOIDI

Il primo problema deriva da una caratteristica sempre recettoriale di questi farmaci: questi farmaci quando si legano al recettore inducono un effetto, e **l'effetto va incontro a tolleranza**, ovvero già subito dopo le prime stimolazioni del recettore, **l'effetto** come risposta biologica a livello cellulare, quindi poi a livello di organo **cala**... quindi l'unico modo per garantire la stessa efficacia è

aumentare il dosaggio... l'excalation del dosaggio di morfina è impressionante: si arriva a moltiplicare il dosaggio di morfina per mantenere lo stesso effetto analgesico di molte volte... e questo lo vediamo nella tabella in basso a sinistra, dove conosciamo a diversi distretti un elevato ed un **rapido sviluppo di tolleranza** (qua c'è scritto abitudine ma il termine corretto è tolleranza) a diversi effetti degli oppioidi e degli oppiacei: **l'analgesia**, gli **effetti sull'umore**, l'**obnubilamento**, la **sedazione**, la **depressione respiratoria**, l'**effetto antidiuretico**, gli **effetti sul sistema gastro-intestinale** e l'**effetto anti tosse**, mentre abbiamo un **ridotto grado di tolleranza** a livello **brachicardico**, e questo se vogliamo è positivo, e praticamente un a**ssente grado di tolleranza a livello di miosi**, quindi restringimento della pupilla, che è un **effetto caratteristico del trattamento con oppiacei**, quindi diventa anche un segno ovviamente, poi anche **a livello di stipsi**, vi ho detto prima che rallenta lo svuotamento gastro-intestinale, quindi un **effetto antidiarroico** quindi *(ndr. frase pronunciata sottovoce incomprensibile)* e **di convulsioni**.

Allora questo porta a, come potete vedere, **diversi livelli di instaurazione di tolleranza**, che comportano aumento del dosaggio per ottenere certi effetti ma una persistenza di certi effetti indipendentemente dall'aumento del dosaggio, quindi facciamo un esempio: ad un determinato dosaggio **si ha analgesia ed effetto antidiarroico**, ma l'effetto analgesico scompare perché c'è la tolleranza, allora occorre **aumentare il dosaggio** per mantenere l'analgesia, ma **non va in tolleranza anche l'effetto antidiarroico** sulla stipsi, quindi cosa abbiamo? Abbiamo necessità di dosaggi sempre maggiori per avere l'analgesia, però mi rimane l'effetto avverso, che è quello anti-diarroico.

Studentessa: " Ma quindi ***peggiora sempre di più?*** *Cioè se io aumento il dosaggio per una cosa che non dà tolleranza* ***ottengo sempre più stipsi****, che mi vada bene o male...?"*

*Risposta del professore: "****Rimane, non è che peggiora****, non va in tolleranza".*

Replica della studentessa: "Cioè non è che se aumento il dosaggio ***aumenta anche la stipsi?"***

Replica del professore: "No, perché abbiamo curve dose-risposte di efficacia per tutte queste funzioni, quindi ***siamo già al plateau di risposte****, siamo già in (ndr. parola incomprensibile, 'di risposta'?) massimale"*

Quindi questo qui non è un aspetto da poco.

Quindi sono farmaci come ho detto prima che hanno questa grande efficacia e s**i portano dietro eventi avversi**... questi eventi avversi, da gestire nella terapia.

Li vediamo: ci sono **una serie di reazioni centrali**, e in particolar modo la più pericolosa è la **depressione respiratoria**, poi c'è **aumento della pressione endocranica**, **ipotensione posturale**, **stipsi**, la **ritenzione urinaria** (questo è un altro effetto perché ci sono **recettori μ anche a livello di**

vescica, e quindi rallenta lo svuotamento vescicale), e poi **vari disturbi** che però possono influire sulla tollerabilità, e quindi s**ull'eventuale adesione alla terapia**, che sono **prurito al naso**, **l'orticaria**...

Qualcuno di voi ha mai avuto l'opportunità di osservare un eroinomane? No...? Caratteristiche tipiche da cui si riconosce un eroinomane... vabbè quando si avvicina la **pupilla miotica**, perché è un effetto che persiste a lungo e si vede, e poi c'è q**uesto tipo di gestualità del toccarsi la guancia**, toccarsi il volto con le dita... è un automatismo che si nota in molto eroinomani, e questo è appunto u**na sorta di prurito** che presentano a livello facciale... Poi vabbè ci sono tanti altri segni che chi di voi si specializzerà in queste cose imparerà a riconoscere.

INTERAZIONE DEGLI ANALGESICI OPPIOIDI CON ALTRI FARMACI

La cosa molto importante con gli analgesici oppioidi è l'**interazione con altri farmaci**: allora questo è un discorso generale per **tutti gli ipnotici-sedativi del sistema nervoso centrale**... tutti i depressori del sistema nervoso centrale hanno **azione sinergica tra di loro**, quindi se voi pigliate un banalissimo e sicurissimo ansiolitico … è un periodo un po' brutto perché non passate gli esami, allora casomai il medico di famiglia vi da del Len, qualcosa di blando per dormire meglio... voi state pigliando **un tranquillante sicuro, leggero, un ansiolitico, una benzodiazepina**, se però una sera ci bevete sopra una pinta di birra con gli amici e due bicchieri di vino, vi renderete subito conto di un chiaro effetto che non avete sentito le altre sere, che è **un effetto fortemente ipnotico**. Chiaramente io la metto in chiave così blanda, ridanciana, ma in realtà è una **sinergia estremamente pericolosa** perché può comportare una perdita di attenzione, di controllo motorio, non solo nella guida ma anche nella vita normale, quindi qualsiasi genere di **associazione tra depressione del sistema nervoso centrale**, anche con farmaci che non danno depressione respiratoria come le benzodiazepine o gli ansiolitici, **con alcool** e magari qualcos'altro che ha azione depressiva può portare a una **condizione di coma**.

Chiaro che qui in questa tabella vediamo le interazioni più gravi, più importanti, quindi **sedativi ipnotici**, che deprimono a livello del sistema nervoso centrale il centro del respiro... Questa sinergia l'abbiamo anche per i **tranquillanti e antipsicotici**.

Solo che non vi ho detto... quando vi ho parlato di **antipsicotici-neurolettici**, la vecchia terminologia è chiamarli **tranquillanti maggiori**, per distinguerli (è un po' obsoleta, ma giusto per dare un'idea) dai **tranquillanti minori**, che sono gli **ansiolitici** (benzodiazepine e vecchi barbiturici).

Quindi effetto a livello di **depressione respiratoria**, ma anche potenziali **effetti a livello cardio-vascolare**.

E poi questi **MAO-inibitori**, che avevo molto rapidamente citato ieri come vecchi farmaci antidepressivi, sono assolutamente controindicati perché si può avere, in associazione con gli analgesici e stupefacenti, un'**elevata incidenza coma iperpiretico** con **casi di ipertensione**... Ovviamente non devono assolutamente essere associati tra di loro, e quindi uno non piglierà mai un analgesico oppioide ed un anti-tussivo... Se voi andate a vedere le indicazioni degli anti-tussivi come codeina o con derivati della codeina, ovviamente è **sconsigliato l'uso di depressori del sistema nervoso centrale come l'alcool**. Qualsiasi genere di associazione è solitamente da evitare, ma il discorso dell'associazione con l'alcool è particolarmente rilevante... **assolutamente off-limits con qualsiasi tipo di sedativi**.

ASPETTI TERAPEUTICI DEGLI OPPIACEI

Allora prima di passare ad una parte che in un qualche modo anticipa la parte della dipendenza, vorrei parlare degli effetti acuti e cronici e dei problemi correlati all'uso voluttuario degli oppiacei... Tra gl'aspetti terapeutici è elettivo quello analgesico... Forme di dolore molto forte che non rispondono ad altri tipi di analgesici quali i **FANS (Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei)**, la grande famiglia delle aspirine, degli anti-infiammatori Voltaren, ecc. … sono farmaci che hanno un'azione analgesica, ma agiscono mediante **meccanismi completamente diversi**, sui meccanismi dell'infiammazione, non a livello della trasmissione nocicettiva come gli oppioidi, quindi l'efficacia non è confrontabile. È chiaro che se io ho un forte dolore di origine traumatica, di origine infiammatoria, **mi piglio un FANS, (Aulin, un Diclofenac**, o farmaci simili), non andrò mai a prendere un analgesico oppioide... ci sono forme di dolore (dolori ossei, dolori in fase terminale di patologie oncologiche o dolori acuti di origine traumatica come incidente automobilistico, arti lesionati) che richiedono un trattamento con questo tipo di analgesici.

E' doveroso dire che questi farmaci, essendo analgesici che vengono dati in fase terminale... (io non so se devo dirlo in questa sede, ma io lo dico lo stesso, me ne assumo la responsabilità) e contro il dolore terminale hanno una dose di infusione leggermente più alta del dosaggio sufficiente per indurre un effetto analgesico; si può accompagnare in una situazione indolore, assolutamente non percepita dal paziente di coma e quindi poi di morte.

Non lo so, non si dice, non si sa, però questo è un sistema che sicuramente, è inutile che facciamo gli ipocriti, viene usato per accompagnare dolcemente in situazioni ormai terminali... quindi basta semplicemente aumentare il dosaggio di morfina e il paziente entra in coma e muore.

Un'altra cosa interessante ed importante da sapere, d'altro genere, è relativo a quello di cui parleremo adesso: è il fatto che le persone in trattamento o che fanno **uso abituale** di analgesici oppioidi **vanno incontro ad una tolleranza**, l'abbiamo detto prima... quindi rispondono solo a dosaggi elevati.

Può capitare che in situazioni di ricovero d'urgenza le persone del genere debbano essere **poste sotto anestesia** e, se non c'è nessuna informazione relativa a queste persone, al loro status di trattamento con analgesici oppioidi o peggio ancora di eroinomani o morfinomani, le persone **non rispondono all'analgesia**, all'anestesia perchè i loro **recettori μ sono in tolleranza** (ad esempio al **Fentanil)** e non rispondono ai dosaggi indicati scelti dall'anestesista.

In genere gli anestesisti si accorgono subito, dall'induzione dell'anestesia, se la persona è una persona eroinomane o no, perché **non risponde all'anestetico**.

Allora in questo caso (ovviamente ci sono dei protocolli) è chiaro che **è importante avere le informazioni** e sapere se una persona che va sotto anestesia assume questo tipo di sostanze o no.

EFFETTI ACUTI DELL'USO VOLUTTUARIO DI OPPIACEI

- Rash → è un **effetto acuto, veloce**, dovuto al fatto che oggi come oggi vengono assunti o **per via endovenosa** oppure **fumati**.

L'eroina fumata... in realtà **vengono fumati i vapori**, cioè viene scaldata la

---

Lezione di Farmacologia (sem2) del 29/4/2013 (1)

Lezione farmacologia 29-4-2013

Sbobinatore: Annarita Comini

Revisore: Nicolò Trabacchin

Prof Chiamulera

(le slide non sono ancora disponibili, per cui non posso indicarvi il numero della slide correlata, tuttavia si riesce comunque a seguire)

LE TOSSICODIPENDENZE

(*il prof dice che x chi è interessato ad avere info più specifiche si può partecipare all'ultima lezione del suo corso elettivo anche se non si è iscritti o ad altri corsi elettivi ad es curati da prof Lugoboni)*

Droghe: sostanze chimiche che hanno un'azione psicoattiva per uso non medicinale

Tossicodipendenza: la definizione deve essere estesa alle altre forme di dipendenza patologiche(? *ne fa un esempio ma non si capisce cosa dice)*

Innanzi tutto è un disturbo del comportamento che viene diagnosticato attraverso l'identificazione di una serie di comportamenti con la qualità che si protraggono nel tempo e con intensità, (non si ha tossicodipendenza se una persona non assume una sostanza e non lo fa con un determinato spettro di comportamenti di rituali; ovviamente non si ha tossicodipendenza solo perché una persona dice "sono tossicodipendente"). C'è un ruolo centrale che è giocato dagli **effetti della droga** in modo specifico su meccanismi neurobiologici che sono alla base di processi emotivi, motivazionali e cognitivi. Tuttavia anche i **fattori ambientali** sono determinanti e in egual misura inducono e mantengono la tossicodipendenza.(ci devono quindi essere tutti e due i requisiti*fattori).*

A differenza degli altri disturbi del comportamento la tossicodipendenza è un problema medico-clinico ma anche sociale complesso perché non è semplicemente assumere una sostanza con effetti tossici, ma è fondamentale l'interazione con l'ambiente. (Noi oggi ci limiteremo a vedere le info di interesse medico ovvero le varie tipologie di droghe, gli effetti che danno in acuto, cronico, i problemi correlati).

Ciò che abbiamo detto fin'ora è generale, ovvero vale per tutti i tipi di tossicodepindenza; bisogna però fare attenzione a non generalizzare.

Figura n.3 "triangolo"

Questa figura riassume la storia della tossicodipendenza così come si è sviluppata nel mondo occidentale e così come via via è stata affrontata in modi più o meno parziali e magari sbagliati; ancora oggi siamo probabilmente lontani da un corretto trattamento. Qui trattiamo della diffusione delle droghe in occidente, nel momento in cui queste hanno generato un problema clinico, non ci riferiamo all'uso antropologico e tradizionale di sostanze neuroattive, infatti a seconda dei vari climi e del livello sociale si aveva già l'uso di alcool, mangiare foglie di coca, ecc. Nel mondo occidentale è diventato un problema nel momento in cui si è cominciato a diffondere sostanze che venivano da altre culture come oppio (già nell'800 era noto quali sostanze chimiche al suo interno esplicavano questi effetti, es. la morfina), cocaina.

Inizialmente si vietava la **sostanza**, la quale altera i processi psico-comportamentali del soggetto e questo può creare un problema alla società. (la sostanza era quindi considerata l'"elemento cattivo"). Poi però si è diffusa ai diversi strati sociali e non era più l'uso sporadico di qualche letterato (e anche molti medici come John Hopkins, Freud) ma era diffusa. Il problema non era più solo la sostanza ma anche il **soggetto**, comunque la persona aveva qualcosa di sbagliato quindi un "deviato" che poteva rapinare una banca, fare violenza sugli altri, ecc. Nel '900 era diventato quindi gradualmente un problema di criminalità e quindi l'enfasi si era spostata sull'individuo (*quello che è chiamato paziente nello schema, ndr).* Tossicodipendenza non era più un problema chimico tossicologico ma era diventato un problema moralistico(problema attuale tutt'oggi). Ci si accorse poi (anni '60-'70) che una persona può assumere sostanze per ottenere certi effetti per problemi della società, dell'ambiente (essere cresciuti in una determinata famiglia, disoccupazione, ecc.). **Situazioni ambientali**= situazioni esterne alla responsabilità dell'individuo. Si tratta quindi di capire quali sono gli elementi fondamentali perché si instauri e si mantenga un disturbo del comportamento che crea problemi all'individuo, alla famiglia, alla società.

Ci sono problemi diretti, problemi <u>acuti</u>, corrispondenti all'assunzione; problemi <u>cronici</u>, corrispondenti all'assunzione protratta; problemi <u>correlati.</u> Dobbiamo capire che l'interazione tra questi 3 elementi(*ovvero la sostanza-droga, il paziente, l'ambiente, ndr)* portano a un'alta probabilità di fare esperienze con la sostanza o comunque avere comportamenti a rischio, ad avere quindi un inizio dell'uso ricreazionale, sporadico ricreativo ovvero in compagnia di altri e che diventi poi perdita di controllo e diventi quindi una dipendenza. Tutto questo dipende da aspetti dell'individuo, dell'ambiente e dalle caratteristiche farmacologiche della sostanza.

Il vero problema comunque non è quello che ci presentano i mass media, poiché questi cercano solo di tradurre la percezione della società che a sua volta è colpita solo dagli aspetti emotivi in genere legati alla criminalità e per questo ci sono leggi che cercano di controllare tali problemi. Ma da un punto di vista clinico bisogna occuparsi anche di prevenzione, di emergenza per risolvere il problema in acuto e soprattutto di dipendenza. C'è infatti un problema cronico che si protrae per anni con tutti i problemi correlati che vanno su tutti gli ambiti.

Come collochiamo all'interno di questo modello(*droga, ambiente, paziente che abbiamo appena visto, ndr)* l'uso saltuario, l'uso controllato? L'uso controllato c'è, è possibile che si verifichi per anni, e che ovviamente non raggiungerà mai la complessità della perdita di controllo e dei grossi problemi dell'uso cronico, ma comunque l'uso saltuario ha circa le stesse caratteristiche dell'uso e dell'abuso continuativo. Questo perché chi fa uso saltuario comunque lo fa in modo continuativo(1 volta al mese, 1 volta alla settimana), lo fa da anni e non si è mai interrotto nel farlo. E' sostenuta dal fatto che uno quando ha voglia di quella sostanza gli prende una sensazione di desiderio incontrollabile, "craving" in inglese, *che fa fare qualunque cosa pur di ottenerla.*

Il prof fa un esempio di ciò: si è disposti a fermare uno sconosciuto per strada e chiedergli di regalarci una cosa sua senza dargli un corrispettivo in soldi, ovvero gli si chiede una sigaretta. Sembra una cosa normale ma in realtà è un non riuscire a controllarsi per aspettare ad esempio di chiedere la sigaretta ad un amico; vuol dire fare un comportamento, seppure lecito e non pericoloso, che consiste nel fare una cosa che non si farebbe per altri tipi di voglie, ma per la sigaretta si arriva anche a fermare uno sconosciuto.

Escalation della dipendenza:

- Comparsa della tolleranza
- Sintomi dell' astinenza
- La consapevolezza soggettiva della compulsione all'uso-*ho talmente voglia che fermo uno per strada per chiedergli una sigaretta*
- Focalizzazione al comportamento-*questo è la perdita di controllo*
- Evitamento dei sintomi da astinenza
- Priorità e ripetitività del comportamento di assunzione della sostanza
- Craving e ricaduta – *smettere è facile, il problema sono le ricadute*

Il punto fondamentale è che la tossicodipendenza è un problema cronico e recidivante. Lo sa chi fa clinica, chi fa ricerca, chi fa pratica, chi fa intervento sociale nel campo. Va subito comunicato nella dovuta maniera al tossicodipendente anticipando quelli che sono i rischi; infatti il tossicodipendente, a parte pochissimi casi gravissimi, non viene ricoverato. Quindi la disassuefazione viene fatta nel momento in cui viene preso in carico(cioè si interrompe la sostanza o si identifica un giorno di interruzione) però poi non lo si può più seguire. Non si può infatti andare nel suo ambiente originale, però lo si può aiutare a controllare e a gestire le situazioni di craving e quindi di ricaduta. Perciò paradossalmente quando la sostanza non c'è più*(riferendosi alla slide 3 con il triangolo)* nel triangolo rimane il paziente con il suo ambiente e l'ambiente diventa ricco di stimoli che lo portano alla ricaduta. Ricaduta non è necessariamente prendere la sostanza bensì essere esposti a situazioni a ambientali che possono indurre la voglia di ricadere. La voglia di ricadere e la ricaduta si possono manifestare anche dopo mesi, anni dalla disintossicazione.

L'uso cronico e ripetuto non è solo il prendere la sostanza più volte al giorno(nell'ecstasy ad es il rito è settimanale, non quotidiano) ma è il farlo con continuità. I fumatori occasionali (cheapers) fumano pochissime sigarette alla settimana ma lo fanno con continuità. La frequenza quindi non è il problema ma la continuità nel tempo e l'incapacità di interrompere tale continuità. La disassuefazione semplice perciò consiste nel prevenire la ricaduta.

Bisogna distinguere il CICLO DELLE DROGA: (sostanza)

1. USO (sporadico)
2. ABUSO (continuità, non vuol dire alto quantitativo)
3. ASTINENZA
4. RIASSUNZIONE (situazione di ricaduta)

Dal CICLO DELLA DIPENDENZA: (che può essere riferito anche a diversi e ad altri tipi di dipendenze)

1. ACQUISIZIONE
2. MANTENIMENTO
3. DISASSUEFAZIONE
4. RICADUTA

Questi sono termini precisi e vanno tenute distinte le due cose.

Come si vede dall'immagine della slide il prof non ha disegnato un vero ciclo, poiché infatti l'esposizione cronica porta a delle modifiche persistenti nel cervello, meccanismi neurobiologici tali che il substrato biologico non è più lo stesso di quello di partenza; se con l'astinenza si tornasse all'inizio vorrebbe dire che poi il cervello sarebbe completamente ripulito; in realtà è ripulito dalla sostanza ma non è ripulito dalle memorie associate alla sostanza.(questo oltretutto spiega perché il riesporsi a situazioni ambientali è causa della ricaduta.) (si tratta di "memorie emozionali").

Le droghe, ovvero quei prodotti al cui interno c'è una sostanza psicoattiva (bevande, sostanze da fumare, da mangiare, ecc,)sono di varia origine: naturale, fatte dall'uomo. Una sostanza psicoattiva è come un farmaco, una molecola chimica ben definita che entra nell'organismo, che deve entrare rapidamente nel cervello (perché altrimenti una persona non assumerebbe qualcosa che le dà degli effetti piacevoli dopo un'ora, gli effetti piacevoli devono essere immediati). Quindi tutte le droghe entrano nel cervello nel giro di pochi secondi o minuti e inducono effetti acuti dando effetti psicoattivi piacevoli di vario tipo: sedativi, che tranquillizzano; psicostimolanti, che eccitano; allucinogeni, che danno una realtà distorta comunque piacevole; le persone prendono queste droghe proprio per i loro effetti acuti. Questi effetti sfruttano recettori e meccanismi cerebrali alla base di processi motivazionali (es. ho fame mangio, ho sete bevo, mi accoppio, ecc.) ovvero tutti quei processi fisiologici che garantiscono la sopravvivenza dell'individuo e della specie. Questi meccanismi sono usati anche nelle specie evolute per altri motivi(pulirsi, cura del corpo, andare a vedere una mostra, ascoltare bella musica, ecc.). Quindi è chiaro che qui c'è una componente cognitiva superiore ma i meccanismi che stanno alla base sono sempre delle vie neuroanatomiche mesencefaliche che rilasciano dopamina(stessi meccanismi che avevamo visto alla base di disturbi psicotici, disturbi della depressione, dell'affettività). Le droghe alzano il livello di dopamina e la fanno in modo molto veloce e forte, con effetti decisamente superiori dei piaceri naturali e ciò comporta una sostituzione dei piaceri naturali.(chi si fa di coca non ha fame, chi si fa di eroina ha un ridotto desiderio sessuale, ecc).

Avere delle sostanze esogene che inducono degli effetti così forti al punto tale che non si devono più "recuperare" i piaceri naturali che comportano fatica(l'ecstasy ti fa star bene con tutti, le sostanze psicostimolanti facilitano il corteggiamento), sono scorciatoie neurochimiche e l'effetto è così forte che la natura poi fa "pagare un dazio". Infatti il sistema cerebrale è così altamente regolato che se si stimola in modo esogeno con attività neurochimica troppo forte, mette in atto subito <u>meccanismi di neuroadattamento</u>. Se i meccanismi di neuroadattamento si protraggono nel tempo portano a un nuovo tipo di struttura di funzionamento, un **nuovo tipo di equilibrio.** In vari tipi di patologie l'organismo in generale ma soprattutto il cervello, essendo la sua caratteristica principale la plasticità, non va incontro a una rottura dell'omeostasi, ovvero non va incontro a quelli che si definiscono meccanismi patologici, bensì va incontro a un nuovo tipo di equilibrio e quindi si parla di un neologismo definito **allostasi.**

(*il prof dice che se qualcuno è interessato ad andare a fondo su questo argomento può scrivergli via e-mail e lui invierà un capitolo da lui scritto di un libro inerente all'allostasi)*

Il concetto di allostasi è molto importante, non solo per capire il meccanismo, ma anche per capire cosa sta alla base di quella che chiamiamo comunque patologia della tossicodipendenza, che si esplica come un disturbo del comportamento su cui è possibile intervenire da un punto di vista terapeutico con un trattamento integrato a seconda della specialità, si interviene anche con trattamento farmacologico. Tuttavia qui si ha a che fare non(come ad esempio nel ginocchio rotto) con una rottura di una omeostasi che si può poi normalizzare con intervento farmacologico, ma abbiamo un sistema che semplicemente nel tempo si è assestato a un altro livello di equilibrio.

Finché non subentrano problemi con gli altri, con la famiglia, società, e problemi correlati, l'uso cronico è una situazione di equilibrio che può andare avanti per anni. Attenzione, ci sono quindi 3 cose:

- Effetti acuti : possibili effetti deleteri dell'intossicazione acuta per la persona e per gli altri(es ubriaco che guida macchina è pericoloso per sé e per gli altri).E' un problema di emergenza medica, e di controllo della giustizia.
- Persone con problemi clinici: legati alla loro tossicodipendenza. Persone con epatite c spesso hanno passato di tossicodipendenza, enfisema cronico dovuto al fumo di sigaretta, ecc.

Questi due punti sono i due estremi e sono abbastanza ovvi. Ma quello che sta in mezzo paradossalmente, che è il tramite tra il primo(*effetti acuti*) e il secondo(*problemi clinici*), lo vedono solo gli specialisti(sert, comunità terapeutiche, cliniche di disintossicazione, ecc.). Loro vedono il problema della

- Cronicità: non sempre emerge come problema clinico, perché ci sono persone che assumono la sostanza e riescono ad avere una vita borderline tra il lecito e l'illecito, una vita dove comunque non subentrano gravi problemi per la società. Ma sono dei tossicodipendenti, sono dipendenti di una dipendenza psicologica dalla sostanza che non riescono a interrompere.

Questo è espressione di una modifica a livello cerebrale su cui bisogna intervenire. La farmacologia nel trattamento delle dipendenze però e ancora "all'anno zero".

Nota del prof: Negli ultimi 25 anni si è scoperto molto sulle basi della tossicodipendenza al punto di non dover più giudicare il tossicodipendente solo come un tossico, la droga solo come sostanza da vietare, l'ambiente come malefico e basta, ma semplicemente come una patologia che ha delle chiare basi biologiche. Questa è una grande scoperta, ma è fallimentare non aver trovato quasi niente di trattamenti farmacologici efficaci. Nessun farmacologo può trovare infatti la singola pillola che cura il disturbo della tossicodipendenza perché c'è il triangolo di cui parlavamo prima, ovvero bisogna intervenire non solo sulla sostanza, ma anche sul paziente(terapia psico-comportamentale) e sull'ambiente(con la prevenzione a priori e a posteriori-per evitare una ricaduta). Ad es. si tiene persona lontana da oggetti e situazioni che erano associati all'assunzione della sostanza.

Ora segue una parte nozionistica per non fare confusione tra le varie sostanze

SEDATIVI EUFORIZZANTI

Farmaci o sostanze che tranquillizzano e danno sedazione, alcuni sono ipnotici, potenti ansiolitici e che migliorano quindi l'umore

Oppiacei: derivati dell'oppio, il suo lattice che viene essiccato all'aria, scurisce diventando un resina scura, è estratto da un tipo di papavero particolare che cresce in Asia Centrale. Già dall'800 si scoprì che all'interno c'era una miscela di alcaloidi, prima fra tutte la morfina

- Morfina: potentissimo analgesico e sedativo, ha una serie di effetti collaterali
- Eroina: detta anche brown sugar o junk, è una molecola alcalina, entra più rapidamente nel cervello e viene assunta in genere aspirando i vapori della sostanza bruciata oppure iniettata

- Codeina: sostanza antitossiva, ne viene fatto “abuso” mettendola negli sciroppi(vedi lez precedenti)
- Metadone: rientra nella disassuefazione nel trattamento delle dipendenze con la buprenorfina
- Fentanyl: rientra nell’analgesia, rientra nell’anestesia generale, dà rapida durata d’azione e scomparsa
- Idromorfone, idrocodone, ossicodone, ossimorfone: prodotti che rientrano come analgesici ed hanno una minore potenzialità d’abuso, noti in america come “pain Killer”, antidolorifici, molto diffusi in USA tanto che spesso i ragazzini li rubano dall’armadietto dei medicinali
- Meperidina, pentazocina: vengono fatti per via sintetica da laboratori clandestini

Sonniferi: sono farmaci a tutti gli effetti. Sono classi di farmaci che hanno molte sottoclassi, ne prendiamo solo alcuni esempi

- Barbiturici: Nembutal(chiamato yellow submarine perché è una capsula gialla)
- Benzodiazepine: Temazepam. A Verona c’è centro specializzato nella dipendenza da benzodiazepine, in particolare per Lormetazepam e Lorazepam, le quali sono benzodiazepine a rapida comparsa e scomparsa d’azione commercializzate come gocce, per cui è una forma di abuso più facile che prendere una pastiglia. C’è una differenza tra principio psicoattivo e la droga inteso come materiale. Se il Lorazepam venisse preso con forme a lento rilascio non indurrebbe dipendenza perché il tempo che passa tra l’assunzione e l’effetto con una farmacocinetica lenta è tale da non indurne un uso voluttuario.

(*il prof fa un esempio che cerco di riassumere:* milioni di persone sono dipendenti da nicotina, ma queste non vanno in giro per i campi a cercare foglie di tabacco da mangiare, perché la nicotina assunta per via orale ha una cinetica così lunga e gli eventuali effetti positivi non ne giustificherebbero l’uso. La forma migliore è fumarsela. E così vale per i vari tipi di dipendenza, si usa la modalità di assunzione che dà l’effetto più immediato.

Anestetici:

- Ossido nitroso, e tutte le sostanze gassose a base di azoto
- Chetamina: anestetico dissociativo, di rapida azione, abbastanza innocuo e largamente utilizzato e che però dà una serie di effetti allucinogeni ed è una sostanza abusata soprattutto ad Hong Kong, a Singapore, in Inghilterra, in Italia non è ancora un problema. Viene chiamata K, super K, Kitkat. Un gruppo di ricerca la sta studiando ed ha delle caratteristiche particolari perché induce una dipendenza molto rapida

Scorrono delle immagini relative a come si presentano le varie droghe nelle varie forme. Se si vuole andare a fondo sulla sostanza, il prof suggerisce di andare sul sito della DEA(Drug Enforcement Admnistration), corpo della giustizia americano incaricato dei sequestri. Lì c’è il database più completo di tutte le sostanze con foto.

(digressione su come funzionano le farmacie in USA: si dà la ricetta e il farmacista prepara una confezione(che si vede nella foto della slide)con nome ,cognome, dosaggio specifico del paziente)

Solventi volatili: non sono molecole psicoattive che si legano in modo specifico a recettori, ma sono solventi organici che entrano velocemente nel cervello, alterano la permeabilità delle membrane ed hanno così un effetto sedativo. Questa alterazione porta a una forma di dipendenza con alterazione persistente e quindi una forma di neuroadattamento a livello centrale

- Solventi
- Etere
- Colle(bostik)
- Toluene
- Vernici
- Xilene: si usa molto in laboratorio, ad es in anatomopatologia, perché serve per sigillare i vetrini
- Esano
- 3-cloro-etano:solvente del bianchetto
- Propellente e gas
- Propano
- Butano
- CFC: clorofluorocarburi
- Nitriti: derivati dell'azoto, quindi anche nitrati, ossido nitroso che è noto in anestesia come "gas esilarante". Sono psicoattivi. Sono stati largamente usati anche perché chi li assumeva supponeva di migliorare la prestazione sessuali perché sono tutti vagamente nell'area dei vasodilatatori(principio del viagra). Per cui davano la sensazione di facilitare la performance sessuale. Tuttavia contemporaneamente è anche sedativo per cui la testa non segue il resto del corpo.
- alcool

è drammatico. Perché sono sedativi che si possono comprare in ferramenta e sono utilizzati in ambienti estremamente poveri(ovviamente no club o discoteche); ad es in favelas in brasile i BAMBINI, non gli adolescenti, si sniffano le colle, le vernici, che si trovano facilmente dovunque a costo zero. E' un esempio di tipi diversi di dipendenze che si manifestano in dipendenza dall'ambiente.(infatti in questo caso non sono certo i bambini che sono dei criminali).

Ovviamente non si può fare proibizionismo, vietare la vendita ad es. del bostik. Questo è un altro esempio di come attuare estreme semplificazioni su uno dei 3 punti del triangolo(persona, ambiente, droga) è limitativo.*(perciò inutile)*

-

PSICOSTIMOLANTI

Abbiamo sostanze con effetti completamente diversi dai precedenti. Abbiamo effetti di psicostimolazione motoria(in inglese infatti si chiamano infatti psycomotorstimulant) La stimolazione è sia psichica- umore più alto, stato di allerta e di concentrazione più elevato, i range di dosaggio sono molto ristretti per cui si fa presto a sfociare nello stato di ansia e di agitazione- sia motoria – iperattività motoria.

Anfetamine

- anfetamine
- MDA(love drug)
- Metanfetamine (ice) :molto diffusa negli USA
- TMA
- DOM: allucinigeno
- PMA

Ecstasy e party drugs: in realtà l'ecstasy non è uno psicomotostimolante, è vero che la persona sotto ecstasy ha un umore migliore ma non ha un aumento della motilità. Infatti da un punto di vista farmacologico si tratta precisamente di un empatogeno, che genera quindi empatia. Non agisce stimolando i processi psicocomportamentali ma facilitando quello che sono i processi emotivi, emozionali; facilità quelli che sono i rapporti tra le persone. Ovviamente se tali rapporti si trovano nell'ambito di una festa, di una discoteca, tale empatia si manifesta nel "ballare" o in atteggiamenti da corteggiamento.

- Ecstasy (MDMA: 3,4-metilenediossimetanfetamina)
- 4MAX(Aminorex): ananfetamina usata per il controllo del peso

Nota: le anfetamine sono state sfruttate inizialmente a scopo anoressizzante, per cui poi tutte queste sostanze che non sono più state usate a uso farmacologico sono diventate ad uso illecito

- Efedrone
- Efedrina (herbal ecstasy) : è un prodotto di origine naturale – dall'ephedra- che si può trovare in internet senza nessun problema, la gente la compra credendo che sia MDMA(che invece non è assolutamente un prodotto naturale). Ma in realtà ha effetti simpatico-mimetici molto forti e si va poi incontro a quadro che può porre il soggetto anche a rischio di morte

Cocainici

- Foglie di coca: masticate, tradizione antropologica
- Coca cloridrato (neve): essendo una base libera viene salificata con HCl e così trasformata in una forma solubilizzabile, inalabile.
- Coca base (crack): in laboratorio la cocaina cloridrata viene solubilizzata e la soluzione viene alcalinizzata. Infatti se ho un sale di una base libera che salifico con un acido, in questo caso HCl, si scioglie. Ma se io alcalinizzo, la soluzione diventa alcalina e quindi il sale si sposta verso la sua forma originaria di base libera, e in acqua precipita perché sono molecole grosse. I cristalli ottenuti sono cristalli di crack. Il vantaggio è che essendo base libera è più lipofila e quindi passa più rapidamente le membrane e un maggior quantitativo entra nel cervello . Questa è in assoluto la sostanza che ad oggi induce la più potente forma di dipendenza psicologica. Ovviamente questo tipo di cocaina non può essere sniffata, ma viene fumata e quando viene fumata fa questo rumore "crack".(*analogia con il sale grosso da cucina, se lo si brucia fa crack)*

Viene mostrata una figura di "ice" metanfetamina

Psicostimolanti "leciti"

- Nicotina
- Alcuni antidepressivi
- Caffeina
- Propanolammina

Vediamo ora per alcune di queste classi delle peculiarità riguardanti effetti acuti, effetti cronici e problemi correlati

COCAINA

EFFETTI ACUTI: effetti immediati dopo una singola dose che scompaiono dopo pochi minuti; la cocaina ha una rapida entrata nel cervello e una abbastanza rapida farmacocinetica. Viene assunta per via inalatoria. Il fatto che l'effetto sia così rapido è un vantaggio; infatti una persona che vuole sperimentare solo gli effetti piacevoli di una sostanza con l'uso impara a dosarsela e a dosare quindi il comportamento di assunzione. Chi fuma una sigaretta sa bene che senza pensarci ha sviluppato una sua modalità di aspirazione, una sua profondità di boccata e un numero di boccate che non è altro che un modo di assumersi in modo regolare e altamente personale la nicotina. La stessa cosa la fa un cocainomane, o comunque qualcuno che usa una sostanza che da degli effetti abbastanza rapidi. Così fa anche il fumatore esperto di canna che sa quanto profondamente aspirare rimanendo nell'ambito in cui riesce a mantenere il controllo degli effetti.

Tutto ciò è molto importante perché è una forma di regolazione del comportamento che dipende dalle caratteristiche farmacocinetiche della sostanza e da come la sostanza si trovi all'interno della droga.

(*il prof riporta un esempio:* le torte all'hashish sono molto più pericolose dell'hashish fumato perché la farmacocinetica di assorbimento al tetraidrocannabinolo non sarà quella di pochi secondi che si ha tramite una sigaretta, ma sarà di minuti, per cui c'è il rischio di prendere un quantitativo tale di sostanza che una volta nello stomaco viene assorbito e non se ne può perciò regolare l'assunzione)(lo stesso principio vale per la foglia di tabacco*)*

Il prof racconta un aneddoto sempre per spiegare i diversi effetti che si hanno per una certa sostanza a seconda delle modalità di somministrazione : quando c'era la leva obbligatoria c'era la marca da visita(ovvero presentarsi in infermeria con un disturbo e l'ufficiale medico rileva un disturbo che impedisce la corretta performance del soldato, gli dà 1 o 2 giorni di riposo da passare in camerata nel letto o in infermeria se è molto grave). Queste persone per marcar visita si presentavano la mattina in infermeria con un quadro sintomatologico che si poteva identificare come un parasimpatico mimetico, una sindrome colinergica caratterizzato da spasmi intestinali, diarrea, vomito, nausea, pallore simile al quadro anche se molto più smussato di una crisi da astinenza di eroina. Era un quadro chiaramente oggettivo che permetteva di ottenere i giorni di riposo. Questo stato ovviamente era autoinflitto: questi soggetti lasciavano un sigaro ammollo in acqua per una giornata, poi andavano a letto e si mettevano il sigaro sotto l'ascella per tutta la notte. Si trattava di assorbimento via transcutanea di un grosso quantitativo di nicotina che aveva effetti periferici su recettori colinergici e nicotinici fondamentalmente quindi a livello dl sistema viscerale.

Questo è un esempio di come una forma di assorbimento lento ma protratto non dà effetti positivi ma solo negativi.

E' importante fare queste associazioni sulla farmacocinetica, non si tratta solo di aneddoti. Infatti: il metadone è una droga, è una sostanza psicoattiva che induce gli stessi effetti dell'eroina, ma a differenza dell'eroina, deve essere assunta per via orale, per cui i suoi effetti non si manifestano dopo pochi secondi come dopo un'iniezione endovena di eroina, ma sono smussati nel tempo poiché ci deve essere un assorbimento gastrointestinale per cui durante il corso della giornata si ha questo effetto che in qualche modo tampona la crisi di astinenza da eroina. Perciò è proprio la sua farmacocinetica differente che fa si che non abbia degli effetti così forti ma soprattutto **non contingenti** dal punto di vista temporale all'assunzione. Il nesso ASSUNZIONE-EFFETTO RAPIDO è alla base per creare un comportamento dipendente che poi noi diagnostichiamo come DIPENDENZA PSICOLOGICA.

Il prof pone un quesito: se mi legano a una sedia e cominciano a iniettarmi di eroina io divento un eroinomane? si nel senso che il tuo corpo è esposto agli effetti dell'eroina, si stimolano i recettori e

se ciò avviene per un po' di giorni tu puoi andare incontro ad una crisi d'astinenza. Ma questa è una DIPENDENZA DI TIPO FISICO, non è una dipendenza psicologica associata al fatto che io associo gli effetti positivi al comportamento dell'iniezione. Perciò DIPENDENZA PSICOLOGICA: nesso tra il fatto che io prendo una sostanza e ne ottengo subito degli effetti piacevoli.

Riprendendo la caratteristiche della <u>COCAINA</u>

Dà stato euforico, diminuisce la necessità di cibo, di sonno, alcuni trovano che aiuti anche le funzioni cognitive, altri trovano effetti opposti; chiaro che questo dipende da quanto la persona è focalizzata in questa attivazione psicomotoria a fare altre cose, per esempio di tipo motorio, per cui diventa più difficile compiere delle attività di tipo cognitivo come ad es. fare dei conti o ricordarsi delle liste di parole.

La durata di questi effetti dipendono dalla somministrazione. Ci sono degli estremi di cocainismo dove la persona si fa una soluzione di cocaina cloridrato, si fa una siringa e si mette lo scotch sul braccio e quindi via via visto che gli effetti sono rapidi senza doversi fare tante iniezioni in tempi rapidi dà via via delle singole iniezioni, un po' come l'ago cannula con la siringa attaccata

EFFETTI IN ACUTO: costrizione vasi sanguigni, pupille dilatate, aumento della temperatura, quindi sintomatologie di tipo simpatico mimetico. Anche la gratificazione è un effetto negativo perché è una forma di piacere che porterà a ripetere il comportamento. Inoltre i range di dosaggio sono molto brevi, si fa presto ad andare oltre il picco di efficienza (efficienza vuol dire proprio controllo delle proprie azioni, come quando si è concentrati a fare qualcosa), ad andare oltre allo stato di attivazione andando incontro a tremori, vertigini, fascicolazioni muscolari, manifestazioni paranoiche ecc. Ad es. nello sport nessun userebbe cocaina come sostanza dopante perché in quel caso si deve sì essere stimolati a livello psicomotorio, ma si deve anche avere un controllo del movimento(un centometrista farebbe subito delle false partenze con cocaina). Inoltre si manifesta tutta la sintomatologia a livello cardiovascolare, abbastanza grave. Spesso la cocaina al giorno d'oggi si riesce a "gestire" si riesce a passare inosservati facendo una vita normale ma poi emerge come ricovero d'urgenza-convulsioni, seguite da arresto del respiro

EFFETTI CRONICI:

- dipendenza psicologica forte
- craving : richiede molto tempo per una normalizzazione dopo la disassuefazione. Rimane una forte memoria degli effetti piacevoli della sostanza e un'alta probabilità di ricaduta anche dopo mesi.
- C'è tolleranza agli effetti euforizzanti e c'è escalation della dose per provare gli stessi effetti piacevoli. Si può avere un aumento del dosaggio oppure un aumento della frequenza. Ha effetti anestetici, convulsivanti ma questi effetti non vanno incontro a tolleranza ma bensì a tolleranza inversa: si aumenta il dosaggio per continuare provare piacere ma si può andare incontro a dosaggi "convulsivanti"
- Binge: "abbuffata" tipico uso di cocaina dove c'è un aumento di frequenza e dosaggi maggiori. Spesso queste persone arrivano in pronto soccorso mandate dalla questura perché la persona va incontro a paranoie, irrequietezze provocando uno stato comportamentale che genera liti, aggressioni e perciò finiscono al pronto soccorso
- Psicosi paranoide: tipica del binge e delle altre assunzioni

PROBLEMI CORRELATI: non sono i problemi che si vedono in acuto al pronto soccorso, sono problemi che può avere un cocainomane che va avanti per tutta la vita con la sua gestione

quotidiana di cocaina senza andare a degli eccessi come il binge. Prima o poi gli subentrano i problemi correlati, per la precisione a livello cardiovascolare, disturbi del ritmo(fibrillazioni), correlati disturbi a livello respiratorio, aumenti pressori, alterazioni della temperatura corporea, dolori di vario tipo, nausea, visione offuscata, febbre, spasmi muscolari, convulsioni, e anche coma, effetti neurologici, complicanze gastrointestinali(profilo ORL disastroso)

Il prof cita un caso clinico descritto in letteratura: un 70enne viene ricoverato negli USA con arresto respiratorio. Si capisce che c'è un corpo estraneo che è nell'albero respiratorio che ha provocato l'ostruzione. Dall'anamnesi si capisce che l'uomo è un utilizzatore di sostanze da decenni. Riescono ad estrarre il corpo estraneo che non è un corpo inorganico, per cui ne viene fatta l'autopsia. Il risultato è che questo corpo era parte del setto nasale. Nello sniffare cocaina frammenti di tessuto erano finiti nel suo albero respiratorio. Questo perché la cocaina è salificata con acido cloridrico e alla lunga dà irritazione, corrosione.

Si ha poi perdita di appetito, riduzione di peso, malnutrizione. Inoltre risulta pericolosissima l'associazione con l'alcool.

Negli anni 80' si pensava che la cocaina fosse usata solo dai ricchi e dai giovani in carriera ma in realtà la prendevano in tanti. Negli anni 90' c'è stato il problema crack usata anche dai poveri, e adesso c'è una nuova ondata di uso di cocaina che viene usata con un'alternanza nella loro vita(e questa è la cronicità). Ci sono 40-50 enni che alternano l'uso di cocaina non continuativo a una preesistente forma di alcolismo. Hanno un preesistente disturbo sotto soglia di tipo psichiatrico di ansia e di depressione che non viene affrontato clinicamente bensì con l'alcool prima, dando dimestichezza con la sostanza, e alternanza tra alcool e cocaina che porta a questa mistura metabolica che è il **coca-etilene** . Il coca etilene diventa una nuova sostanza chimica che ha caratteristiche farmacologiche diverse sia dalla cocaina che dall'etanolo. Ha una durata d'azione più lunga ed è più tossica. Ciò può portare a sinergismo di quelli che sono gli effetti letali.

Un compagno pone una domanda: le sostanze inalate si diffondono per via sistemica oppure attraverso l'encefalo?

*T*utto quello che viene inalato arriva tramite il circolo ematico; recentemente è stato scoperto che le terminazioni olfattive, che hanno i corpi neuronali nel cervello, permettono l'assorbimento di alcune sostanze tramite le loro terminazioni sensoriali olfattive. Tuttavia non è una via elettiva di assorbimento all'interno del cervello. Si stanno facendo studi per vedere l'assorbimento di sostanze che non passano la barriera emato-encefalica tramite i nervi e la mucosa olfattiva. In questi caso comunque abbiamo una profonda irrorazione a livello nasale e quindi la via è quella sistemica.

Riprendendo le caratteristiche dell' <u>ECSTASY</u>

La inquadriamo come uno psicostimolante perché ha una struttura simile agli psicostimolanti; originariamente era stata prodotta in laboratorio come derivato dell'anfetamina per il controllo del peso. Poi si è visto che non era esattamente uno psicostimolante ma era empatogeno e quindi venne usato per molti anni per la terapia psicoterapica per la terapia di coppia, con ottimi risultati; tuttavia poi ne è stato interrotto l'uso perché le persone che entravano in terapia con MDMA in corpo avevano sì un miglioramento del loro profilo affettivo nei confronti del partner, ma in realtà lo avevano con tutti, anche nel momento in cui si entrava in un ambito affettivo più intimo. Si cominciarono infatti a descrivere quelli che in letteratura si descrivono come "instant marriage syndrome". Queste persone uscivano dallo studio dello psicoterapeuta e si risposavano subito(non era una cosa normale ovviamente). Venne interrotto questo tipo di uso, e poi emerse come sostanza ad uso voluttuario.

MDMA Ha dunque questa azione empatogena, viene usata per via orale e venduta come compresse di vario tipo. Il problema è che non si sa bene esattamente che tipo di dosaggi ci siano nelle compresse e spesso sono associate ad altre sostanze. Le associazioni sono fatte con sostanze che in qualche modo possono dare effetti simili ad MDMA, favorire gli eventi ricercati o contrastare gli eventuali eventi avversi.

Associazioni con :LSD, allucinogeno; anfetamine, che dà attività psicomotostimolante e che non ci sarebbe invece solo con MDMA; nitriti; vicks vaporub; guaranà, pianta ad azione stimolante; foxietina, antidepressivo; energy drink ricchi di serotonina; combinazione anche con insieme caffeina(stimolante), vitamina c (antiossidante), paracetamolo (antinfiammatorio).

L'ecstasy costa pochissimo.

EFFETTI ACUTI:

- Stato alterato di coscienza: euforia, autostima, empatia, le allucinazioni si presentano solo dopo. Una persona si sente disposta nei rapporti con gli altri. Questo è un abuso che si fa in compagnia(non ci si fa di ecstasy prima di andare a letto); il contesto facilita
- Psicostimolante: aumento energia, eccitazione sessuale e senso affettivo

Questi appena visti sono gli effetti entactogeni che in un test su psichiatri degli anni 90 che avevano preso questa sostanza li riportavano come effetti. Quindi l'ecstasy facilita la disinibizione sociale

Problemi:

- Rabdomiolisi: problemi muscolari
- Cefalee, stanchezza protratta, insonnia
- Aumento dell'attività muscolare(non motoria)
- Aumento temperatura corporea

Questi sono tutti effetti legati alla serotonina che se aumentata altera anche numerosi meccanismi neurovegetativi periferici e quindi altera anche la termoregolazione. Questo perché la serotonina funge un po' da contatto tra il centro e la periferia. Il meccanismo è quello di bloccare la ricaptazione della serotonina aumentandone i livelli. Quindi si hanno quelli che sono gli effetti acuti, piacevoli, ricercati (diminuzione dell'appetito, percezioni più vive, stimolazione e miglioramento dell'umore). Ma a dosaggi più elevati ci sono disturbi del pensiero, comportamenti alterati, disturbi muscolari(ad es. a livello di mascella che comincia a tremare) e ipertermia. Con l'intossicazione, cioè solamente a dosaggi più elevati, si può avere causa di ipertermia, blocco renale e arresto cardio-respiratorio, morte. Questi sono comunque casi abbastanza rari che avvengono solo in soggetti che hanno una forma non diagnosticata di problemi cardio vascolari. E' come una roulette russa, c'è una probabilità che il ragazzino che lo prende vada incontro a questo disturbo però in realtà l'incidenza è molto bassa. I mass media però rilevano solo questo come principale problema medico. Questo infatti è un problema di emergenza, che può avvenire, ma non è diffuso anzi è raro.

Quindi qual è in realtà il vero problema dell'ecstasy ?(*e dunque il più diffuso?)*

Il vero il vero problema dell'ecstasy sono gli EFFETTI CRONICI:

- Deplezione della trasmissione serotoninergica, portano dunque a una situazione che si suppone analoga a quella che abbiamo osservato e descritto nel depresso. E' una forma di depressione cronica chimicamente indotta
- Neurotossicità
- Dipendenza

I PROBLEMI CORRELATI sono invece:

- Depressione
- Psicosi

Questo perché l'effetto di blocco sulla ricaptazione della serotonina è tale che i livelli di serotonina sono molto alti. E' un effetto rapido, molto forte e diverso da quello descritto (nelle lezioni precedenti) per gli antidepressivi. E' un effetto acuto, tale che se si va a vedere una PET per la visualizzazione cerebrale nel giro di pochi minuti porta subito ad un aumentato metabolismo nelle aree del cervello dove c'è normalmente una trasmissione serotoninergica. Si vede da questa figura che ha un effetto molto rapido, molto intenso e si vede il decorso in minuti dal quale si vede subito la comparsa degli effetti empatogeni. La persona è particolarmente di buon umore, è predisposta a stare con gli altri, è disinibita socialmente(dai libri si legge "ti faresti chiunque, anche il tuo peggior nemico"). L'effetto chimico a livello di affettività è perciò tale indipendentemente se la persona la conosci o no. Tuttavia questo effetto tende a scomparire rapidamente. La persona infatti compra più pastiglie per usarle nel corso della serata perché *(come si vede sempre nella stessa figura)* il metabolismo cerebrale dopo 30 minuti non torna al livello di partenza ma si instaura subito una tolleranza in acuto tale che il metabolismo è addirittura più basso. Se è più basso la sensazione non è "ok sono soddisfatto magari dopo ne prendo ancora", ma "ho bisogno di prenderne ancora perché sto male"; si è infatti in una situazione dispoica(*non sono sicura della parola, ndr)*, l'umore è ridotto rispetto a 30 minuti prima e quindi si è indotti a prenderne un'altra. Questa tolleranza in acuto la si ritrova cronica nei giorni seguenti. In Inghilterra questo fenomeno lo chiamano "landing", ovvero nei giorni feriali arriva gradualmente una sorta di "atterraggio" dell'umore tale che ha un ritmo circa settimanale. Per cui tra venerdì e sabato si ricomincia con il binge (prendere tutta una serie di dosaggi ravvicinati in questi 2 giorni della settimana) e poi ricomincia il ciclo. Questo porta a una condizione di depressione.

In conclusione di tutti questi elementi a proposito delle droghe bisogna porre molta attenzione alla fase di cronicità, esposizione cronica alla sostanza e alla dipendenza perché sono la causa di quelli che sono poi i problemi correlati.

Ndr: per avere l'elenco completo di tutti i farmaci basta confrontare gli elenchi presenti sulle slide di questa lezione, il professore comunque ha citato solo quelli che ho riportato in questa sbobina.

Lezione di Farmacologia (sem2) del 30/4/2013 (1)

Sbobinatore: Fabriano Eliana

Revisore: Gavioli Irene

Il professore dà alcune informazioni riguardanti il corso e l'organizzazione delle lezioni, ricorda che nella scorsa lezione sono stati trattati gli oppiacei e problemi sulla tolleranza e premette che nella corrente lezione verranno ancora trattate funzioni legate al SNC, cercando di fare una doppia combinazione per target e per funzione.

Per target è appena stata affrontata la tossicodipendenza.
La classica tossicodipendenza è da oppiaceo → oppiaceo significa controllo del metadone.
Una delle funzioni che verranno trattate è come altrimenti si può controllare il dolore.
La lezione correnti è sugli anestetici locali, sarà poi seguita più avanti da altri interventi sul controllo del dolore effettuato attraverso l'azione sistemica, poco centrale, che è quella fatta dai farmaci antidolorifici classici.
Gli anestetici locali hanno come target d'azione i canali ionici.
Un'altra classe di farmaci molto importante per il SNC che aumenta i canali ionici sono i farmaci antiepilettici che controllano la funzione del SNC legata soprattutto al movimento.
Verrà poi dato un ultimo sguardo sul SNC parlando del Morbo del Parkinson (patologia classica del SNC).
Le ultime lezioni di questo corso saranno dedicate invece al problema dell'infiammazione e farmacologia connessa con l'infiammazione.

ANESTETICI LOCALI

[Le slide si trovano nella presentazione "Medicina lezione 17 Anestetici Locali"]

STRATEGIE FARMACOLOGICHE PER IL CONTROLLO DEL DOLORE *(Diapositiva 1)*

FANS (*nelle lezioni successive*): farmaci anti-infiammatori non steroidei.

OPPIACEI (*vedi lezioni precedenti*)
Gli oppiacei non interferiscono tanto sulla genesi del dolore, quanto sulla loro interpretazione. Se qualcuno di voi ha provato ad essere trattato con un oppiaceo, per esempio per un intervento locale (come al menisco), avrà vissuto quella strana esperienza dove si sente lavorare dentro al ginocchio, capisce che gli sta succedendo qualcosa nel ginocchio ma non riesce ad interpretare cosa è. Sente la sensazione ma non la definisce dolore.
Quindi il meccanismo antidolorifico principale degli oppiacei è sulla **alterata percezione del dolore.**

ANESTETICI LOCALI
Impediscono la **trasmissione** del dolore. Quindi mentre gli oppiacei interferiscono sulla **percezione** e i FANS sulla **sensibilità**, gli anestetici locali interferiscono sulla **trasmissione** dell'impulso.

(Diapositiva 2)

Come si genera il dolore? Attraverso le vie dolorifiche, nelle terminazioni periferiche dolorifiche (che hanno un loro substrato anatomico ben preciso – *non capisco bene cosa intenda il professore con questa espressione, NdR*). Il dolore non è una sensazione soprasoglia, il dolore è l'attivazione di recettori specifici che arrivano al SNC attraverso le corna posteriori del midollo spinale, fanno sinapsi nella sostanza gelatinosa del midollo spinale e più o meno indirettamente, quindi o attraverso fasci spino-talamici diretti o attraverso vie multisinaptiche giungono prima a livello talamico, dove poi sono proiettati in corteccia, dove esistono diverse aree, esiste l'area sensoriale, di localizzazione topografica intorno alla scissura di Rolando e esistono poi altre aree interpretative del dolore.

(Diapositiva 3)

Gli anestetici locali furono una scoperta di 2 secoli fa, 150 anni fa circa, con l'impiego della cocaina. Quindi il primo uso medico della cocaina quello di anesteico. Quella era l'epoca in cui era stato appena introdotto il cloroformio come anestetico generale, altrimenti il paziente veniva fatto ubricare poiché questa era l'unica forma di anestesia che c'era!!
L'uso della cocaina come anestetico locale cambiò molto la disponibilità dei pazienti e anche dei soggetti che andavano dal barbiere per farsi estrarre un dente (unito forse a qualche effetto dilettevole legato all'assunzione della cocaina).
Col passare degli anni viene *sostituita* la cocaina con la cocainamide.
Tuttavia, è soltanto con l'avvento della guerra che viene sintetizzato il primo anestetico locale veramente efficace: la **LIDOCAINA** (che è anche un farmaco antiaritmico importante).

(Diapositive 4, 5 e 6)

Quali sono le caratteristiche chimiche?
Sono basi deboli con un gruppo lipofilo e un gruppo ionizzabile che può essere legato a un estere o un gruppo aminico.

- **AMINO-ESTERI** sono la Procaina, la Proprocaina e Tetracaina;
- **AMINO-AMIDI** sono Didocaina, Mepivacaina, ecc..

(Il professore fa notare che quando si inventa un farmaco gli altri hanno tutti nomi simili.)

(Diapositiva 7)

Si tratta di basi deboli con un pK uguale a 9.
La parte lipofila è quella che determina buona parte del legame, quindi è abbastanza comprensibile come l'affinità sia funzione della forma e del pK. Esiste una forma ionizzata, molto attiva e una forma non ionizzata, che è poco affine. Questo è importante perché nei tessuti dove esiste infiammazione, dove il basso pH fa si che il legame dei farmaci al loro target molecolare sia inferiore. Quindi l'efficacia è inferiore nei tessuti infiammati.
(Ad esempio intorno a un'area purulenta da resezionare, dove è necessaria un'anestesia locale).

Metabolismo: *(Diapositiva 8)*

Amidi ed esteri sono metabolizzati fondamentalmente in modo diverso:

- gli amino-esteri sono rapidamente idrolizzati dal sistema della colinesterasi, in particolare dalle pseudocolinesterasi che sono abbondanti a livello plasmatici.
  Gli amino esteri hanno diversa sensibilità a seconda del tipo di paziente, esistono cioè variazioni genotipiche della pseudo colinesterasi;
- le amminoamidi sono metabolizzate dal sistema del citocromo P 450, hanno quindi un metabolismo più lento e hanno una durata d'azione più prolungata, maggiore sensibilità a eventuali problemi epatici.

Farmacocinetica *(Diapositiva 9, 10)*

La velocità di assorbimento sistemico influenza la durata d'azione per un motivo molto semplice: si tratta di anestesia locale, quindi (nella grande maggioranza dei casi) questi farmaci sono usati per infiltrazione locale: **più lento è l'assorbimento della zona di immersione, più a lungo il farmaco rimane e più a lungo dura l'effetto**.
Questo dipende soprattutto dalla sede di iniezione, dalla capacità di legarsi al tessuto e quindi di impedire l'assorbimento e dal flusso ematico locale (cosa che fa spesso associare all'anestetico locale l'adrenalina).
(Chi di voi è stato dal dentista e si è fatto anestetizzare sa che oltre all'anestetico locale viene iniettata adrenalina. Questo alle volte può essere un problema per pazienti cardiopatici, ma le raccomandazioni dell'associazione di cardiologia sostengono che sia meglio usare l'adrenalina nei cardiopatici, piuttosto che non usarla. La quantità di adrenalina, che viene liberata dalla midollare del surrene se si prova dolore, è largamente superiore a quella che viene iniettata, quindi è meglio assicurarsi che ci sia una anestesia locale profonda, ben fatta e duratura, in modo che il paziente non provi dolore, piuttosto che preoccuparsi della – poca – quantità di adrenalina che viene iniettata).

Ovviamente **più veloce è l'assorbimento, più breve è la durata d'azione e di conseguenza anche i livelli plasmatici saranno più alti**. La velocità di assorbimento dipende da dove si fa l'anestesia: l'intercostale è la più rapida di tutte, la caudale, epidurale, brachiale e sciatico sono progressivamente più lente. Sicuramente il tronco nervoso è il più lento di tutti, sciatico poi mandibolare e mascellare (a seconda se si è dal dentista o meno).

(Diapositiva 11)

Questi sono alcuni dati da guardare da soli.

(Diapositiva 12)

Cos'è che unisce gli anestetici locali ? L'azione contro il dolore e il target.

Gli anestetici locali sono farmaci attivi su canali ionici voltaggio-dipendenti, in particolare attivi su canali Na-voltaggio dipendenti.

I canali ionici rappresentano un enorme classe di molecole e di famiglie geniche ad essere correlate e soprattutto sono target di una grande quantità di farmaci.
(Nella slide sono mostrati) sia i bloccanti dei canali al Na^+ che i bloccanti dei canali al Ca^{2+} che il canale del K^+.

(Diapositiva 13)

I canali al Na^+ sono delle grosse proteine composte da 2 subunità: α e β.
La subunità α forma il canale, è costituita da 4 sequenze ripetute, ciascuna costituita da 6 domini transmembrana, con tratto P intermedio tra quinto e sesto dominio che forma il lume del canale, perché è la parte anfipatica.
La subunità β dei canali del Na^+ non ha funzione chiara, probabilmente quella di target alla membrana.

Classificazione e farmacologia dei canali del Na^+ voltaggio-dipendenti *(Diapositiva 14)*

Esistono tante sottofamiglie; da 1 fino alla 9, nella tabella mostrata sono solo voltaggio dipendenti, ma ci sono anche canali al Na^+ non voltaggio dipendenti.
Le diverse famiglie hanno 3 principali localizzazioni:

- SN centrale e periferico;
- muscolo sia scheletrico che cardiaco.

Esiste una lunga storia biologica sui meccanismi di controllo dell'espressione e della localizzazione subcellulare dei canali al Na^+ (che non verrà trattata).
Tutti i canali sono sensibili a un famoso veleno che si chiama tetrotossina (TTX).
Al di là di quello che può interessare gli sperimentatori, bisogna notare le classi di farmaci che bloccano questi canali.
Quelli che agiscono sul SNC, e non solo, sono gli anestetici locali. Quasi nessuno di questi è efficace sul muscolo (il muscolo di per se, anche se riceve l'iniezione non è alterato nella sua funzione perché il suo canale è insensibile agli anestetici locali)
Altre classi sono gli antiepilettici e gli antiritmici (questi ultimi già trattati). (*I canali che sono recettori deglli antiaritmici) s*ono fondamentali nella generazione del potenziale d'azione e nel firing e quindi nella conduzione dello stimolo. La loro alterazione è responsabile di una serie di cardiopatie.

La Diapositiva 15 è il riassunto sulle principali classi di **farmaci attivi su canali ionici**.

In questa lezione verranno trattati:

- gli anestetici locali,
- una parte dei farmaci antiepilettici definiti anticonvulsivanti

Sono invece già stati affrontati gli antiaritmici di classe I.
Meno chiaro è il meccanismo d'azione della Mexiletina e Tocainide che sono usati come

miorilassanti, uno dei meccanismo d'azione è dato dal riconoscimento del canale al Na^+ voltaggio dipendente.
E' già stato trattato un bloccante di un canale del Na^+ non voltaggio dipendente: quello che media, nel tubulo contorto distale nel dotto collettore, il riassorbimento del Na^+. E' l'Amiloride, un diuretico, che quindi impedisce l'ultimo riassorbimento del Na^+ e di conseguenza fa risparmiare il K^+.

Meccanismo d'azione *(Diapositiva 16)*

Come funzionano gli anestetici locali? Sono dei **bloccanti del canale al Na^+ voltaggio dipendenti** che si legano ad un canale aperto quindi la **loro affinità aumenta quando il canale è attivo o desensitizzato (ovvero aperto)** e si staccano quando il canale è chiuso.
Di conseguenza il blocco dipende dalla stimolazione del nervo e dal suo potenziale di riposo.
Poiché il potenziale di riposo dipende anche dalla capacità di ridurre la concentrazione intracellulare di Na^+, il blocco dipende dalla pompa Na/K ATPasi e quindi dallo stato di "benessere" del tessuto.

(Diapositiva 17)

Nella figura sono mostrati:
- potenziali d'azione generati a potenziali *(di riposo)* diversi
- l'entità del blocco del canale al Na^+.

In corrispondenza dello spike, quando il canale si apre, esso viene bloccato dal farmaco che si lega; quando poi il canale (per meccanismo proprio) si richiude, il farmaco si stacca.
Sia l'entità del distacco che la cinetica sono funzioni del **potenziale di riposo di partenza**. Se la cellula viene parzialmente depolarizzata, la quota di canale legato continua a valere quasi 80-100% in questo caso, ma la quota *(di canali)* che si libera alla ripolarizzazione potrebbe essere inferiore.
Quindi basta portare il potenziale a -70mV o a -60mV che la quantità di canale che viene bloccato, aumenta notevolmente.

(Diapositiva 18)

In questa figura viene mostrata una cosa leggermente diversa.
Si mostra che aumentando la frequenza di stimolazione a 25 Hz, aumenta l'intensità di blocco.
Quindi il blocco dipende:

- dal potenziale *(di riposo)* in cui si trova la cellula;
- dalla frequenza di stimolazione della cellula.

In altre parole il blocco è dovuto al canale aperto, quando il canale si chiude il farmaco va via e il canale non è più bloccato.

Differenze tra i diversi farmaci *(Diapositiva 19)*

Velocità di interazione dipende (*inversamente)* dalla *(dimensione della)* testa lipofila e *(direttamente)* dal grado di lipofilia.
(La potenza) è in funzione della liposolubilità in acqua:

- quelli che sono più **idrosolubili** sono Lidocaina e Mepivacaina;
- quelli che sono più **liposolubili** in acqua, sono più potenti, a maggior durata d'azione e sono quelli classicamente usati per l'anestesia locale. *Sono Tetracaina, Bupivacaina e Ropivacaina.*

La Lidocaina è usata anche per via sistemica come farmaco antiaritmico come pure la Procaina e la Procainamide.

Sensibilità delle fibre nervose *(Diapositiva 20)*

Le fibre nervose NON sono tutte uguali. La loro sensibilità agli anestetici locali dipende da 3 fattori fondamentali:

1) la distanza tra le fibre internodali: ci vogliono almeno 3 nodi per un blocco completo della conduzione nelle fibre mielinizzate;

2) dal diametro della fibra nervosa: quindi le fibre motorie che sono le più grosse sono anche le più sensibili;

3) dalla concentrazione dell'anestetico.

(Diapositiva 21)

Queste sono alcune caratteristiche delle fibre:

- Le motorie propriocettive, le fuse, ecc sono quelle con il diametro più grosso, sono fortemente mielinizzate, hanno una distanza internodale molto grande e hanno quindi una velocità di conduzione elevatissima, ma di conseguenza sono poco sensibili al blocco. Si deve immaginare di iniettare l'anestetico e che ci crei questa "nuvoletta" finita nello spazio. Se i nodi di Ranvier sono ravvicinati è probabile che siano dentro la nuvoletta, ma se sono molto distanti tra di loro è probabile che non siano tutti inclusi nella nuvoletta. Questo fa si che le **fibre ad alta velocità di conduzione siano le meno sensibili**, nel senso che hanno bisogno di un grande cirro e non di una piccola nuvoletta per essere bloccate. Quindi la sensibilità al blocco delle fibre più grosse, con un alta velocità di conduzione e forte mielinizzazione, è più bassa.
- Le fibre motorie sono poco mielinizzate, hanno una velocità di conduzione lenta e quindi sono sensibili al blocco.
- Le fibre dolorifiche sono praticamente non mielinizzate, cioè la cellula mielinica avvolge, ricopre e racchiude tante (*fibre dolorifiche)* ma non le avvolge individualmente e quindi hanno canali al Na^+ sparsi a destra e sinistra e quindi sono facilmente bloccabili e hanno una maggiore sensibilità al blocco.

Meccanismo d’azione *(Diapositiva 22)*

Quindi gli effetti del blocco sono dipendenti dal diametro: **minore è il diametro, maggiore è il blocco.**

Nelle fibre mielinizzate il blocco e conduzione richiede il blocco di almeno 3 nodi di Ranvier, per cui le fibre grosse hanno nodi distanti e maggiore resistenza al blocco.
Le fibre mielinizzate sono MENO sensibili (*da correggere nella slide: le fibre mielinizzate sono MENO sensibili. Ha sbagliato a scrivere “sono più sensibili”*) delle fibre nude le quali hanno canali al Na^+ sparsi dappertutto, o meglio, non concentrati al nodo di Ranvier.

L'intensità del blocco è proporzionale alla frequenza e alla durata della polarizzazione, come visto prima.
Si ricordi che le **fibre dolorifiche** hanno un'alta frequenza di scarica e una lunga depolarizzazione quindi sono più sensibili.
Mentre le **fibre *(motrici)*** hanno un pattern di stimolazione e di polarizzazione dipendente dall'interazione con la fibra muscolare e che comunque è considerato a frequenza relativamente bassa: i muscoli tonici hanno un pattern di stimolazione a riposo di pochi Hz e i muscoli veloci arrivano ad avere un pattern di stimolazione di base intorno ai 10-20 Hz.
Una fibra si mantiene con le sue caratteristiche in funzione del segnale che gli manda il nervo. Il codice principale con cui il nervo comanda al muscolo di essere bianco e non rosso è la frequenza e il numero di stimoli. Le fibre rapide ricevono pochi stimoli al minuto ad alta frequenza, i muscoli tonici invece ricevono un minor numero di stimoli ma soprattutto a più bassa frequenza.
Nonostante le fibre motorie siano quelle meno esposte ad essere sensibilizzate, c'è da dire che nei grossi tronchi, per esempio il nervo sciatico, le fibre non motorie sono classicamente esterne e quindi ricevono più farmaco in iniezione peritronculare *(non sono sicura del termine, NdR)* e quindi sono bloccate prima.
Delle fibre sensitive, le prossimali sono più esterne e sono bloccate prima del tratto distale. Se si fa l'anestesia al plesso brachiale, l'anestesia procede verso la mano.

Metodologia di utilizzo *(Diapositiva 23)*

- applicazione topica (mucosa nasali, ferite ecc.)

- iniezione o infiltrazione soprattutto lungo il tronco del nervo o in prossimità delle terminazioni sensitive periferiche (quando si fanno per esempio interventi chirurgici sulla cute, interventi leggeri).

Esistono forme più articolate di infiltrazione con anestetici locali: iniezioni in spazi subaracnoidei o epidurali, si può fare il “blocco di Bier” (*non si usa molto, il professore dice che l'ha visto usare solo una volta*) con un blocco circolatorio e un iniezione endovenosa per fare una paralisi regionale dell'arto. Oppure per via arteriosa, ma è preferita la via endovenosa.

(Diapositiva 24)

Sono mostrati diversi modi di iniezione:

- iniezione subaracnoidea (si entra nello spazio subaracnoideo che contiene il liquor)
- blocco paravertebrale (anestesia di plesso)
- blocco epidurale (significa che l'ago è stato messo fra i forami intervertebrali della colonna ma senza perforare la dura).
- anestesie tronculari (nel caso dell'anestesia del dentista un anestesia o del nervo sciatico).

Tossicità *(Diapositive 27 e 28)*

Ultimo aspetto che riguarda questa classe di farmaci è la tossicità.

Esistono 3 tipi di tossicità:

1. **Tossicità neurologica**
   Dipende da come si è fatta l'anestesia, dalla quantità di farmaco quindi dai livelli plasmatici raggiunti.
   Si tratta comunque di farmaci lipofili che quindi passano la barriera ematoencefalica senza nessun problema.
   A **dosi elevate** inducono: sonnolenza, senso di ebbrezza, parestesia, tinniti, disturbi visivi e agitazione.
   In **somministrazioni ripetute e a dosi elevate** inducono: convulsioni, coma e depressione cardiorespiratoria.
   Dipende molto dall'attività intrinseca: maggiore è l'attività intrinseca e maggiore è la tossicità neuronale.
   In questo caso la tossicità è legata al fatto che gli anestetici locali legano quasi tutti i canali al Na^+ voltaggio dipendenti.
2. **Tossicità cardiaca**
   Alcuni degli anestetici locali sono anche farmaci antiaritmici.
   I farmaci antiaritmici sono anche aritmogenici, perché interferiscono con la funzionalità della trasmissione e della conduzione dello stimolo elettrico all'interno del cuore.
   La tossicità cardiaca è comunque inferiore a quella neurologica: occorrono concentrazioni più elevate (*3-4 volte*). La Bupivacaina è la più cardiotossica.
   Le **forme di tossicità** sono la comparsa di extrasistole e ovviamente quelle ventricolari sono quelle che più danno fastidio con tachicardia ventricolare e sopraventricolare e difetti di conduzione tipo il blocco di branca e quindi allungamento del QRS.
3. **Tossicità fetale**
   Avviene durante lo sviluppo quindi non è un problema fare anestesia epidurale per un parto cesareo o un'altra *(anestesia)* per un parto normale. Non è sicuramente un problema fare un anestesia locale a una signora gravida.
   La **tossicità** può anche manifestarsi nel momento del parto da un eccesso di uso: convulsioni intermittenti, bradicardia o apnea sono i sintomi del **neonato** che compaiono soprattutto se associati a fattori favorenti, quali acidosi respiratoria o metabolica e anossia che riducono la soglia convulsiva e aumentano il passaggio placentare del farmaco.

FARMACI ANTIEPILETTICI

[Le slide si trovano nella presentazione "Medicina lezione 16 Antiepilettici"]

(Diapositiva 1)

Buona parte dei farmaci antiepilettici hanno target molecolare d'azione analogo.
Occorre come prima cosa dare un'occhiata a cosa significa epilessia e crisi epilettica.
La diffusione della patologia epilettica è ampia: l'1% della popolazione mondiale soffre di epilessia (*70 milioni*).
Nei paesi occidentali e/o nei paesi dove la medicina farmacologica è sviluppata, il controllo dell'epilessia è abbastanza considerevole. Ad oggi negli Stati Uniti circa l'80% delle forme epilettiche sono controllate, ma rimane circa mezzo milione di persone non controllate che quindi hanno fenomeni epilettici nel corso della loro vita.

Distinzione tra epilessia e crisi epilettica
(argomento che verrà approfondito in modo dettagliato nel corso di Neurologia)

- **CRISI EPILETTICA** (<u>crisi comiziale</u>): alterazione transitoria del comportamento, conseguente a scarica patologica sincrona e ritmica di una popolazione di neuroni.

- **EPILESSIA**: è un'insieme di crisi epilettiche; quindi un disturbo neurologico caratterizzato da eventi periodici e spesso imprevedibili di crisi epilettiche. Le crisi comiziali non sono sempre imprevedibili, ci sono molti casi in cui l'attacco epilettico viene indotto dal paziente.

In un capitolo di Dostoevskij si racconta dell'attacco epilettico, si descrive la fase iniziale della crsi comiziale come "un altro mondo fantastico", quindi la fase feroce che fa paura, perché compare l'urlo dell'epilettico, dovuto (in un particolare tipo di epilessia) alla contrattura di tutta la muscolatura che causa la fuoriuscita dell'aria.
L'importante è questa aura di inizio estremamente piacevole.
Il professore racconta di una bambina che aveva un'epilessia indotta da un particolare fluttering della luce, per cui veniva regolarmente trovata davanti ad una lampadina. Questo per dire che l'epilessia è un problema che riguarda il comportamento e che ha poi tutta una sua serie di manifestazioni.
Non sono considerate crisi epilettiche le convulsioni indotte da eventi esterni (per esempio elettroshock o i farmaci).
Quasi tutti i farmaci che abbiamo a disposizione inibiscono le crisi epilettiche ma non lo sviluppo della patologia (*epilettogenesi*), non sono anti-epilettogenici sono semplicemente bloccanti della crisi comiziale.
Esistono <u>almeno 40 forme diverse di epilessia</u>.

-

Caratteristiche elettrofisiologiche delle crisi comiziale *(Diapositiva 2)*

E' mostrato il tracciato tipico di una crisi comiziale.
All'elettroencefalogramma compare la componente spike, a cui segue un periodo di encefalogramma parossistico, legato a una iperattività di alcuni neuroni corticali (in questo caso), quindi si ha un periodo silente e poi la comparsa di un picco onde che hanno un loro pattern a seconda del tipo di epilessia, a cui si può seguire la contrazione/convulsione tonica prima e poi clonico-tonico nella seconda fase.

Modelli e paradigmi sperimentali per lo sviluppo di farmaci *(Diapositive 3 e 4)*

L'epilessia è il classico esempio in cui il modello animale è utile per identificare i farmaci in funzione della patologia umana. Ci sono tutta una serie di **modelli e paradigmi sperimentali** che non sono uguali all'uomo (un topo non si fa venire un attacco muovendo la zampetta e inducendo un fluttering dells luce o ci racconta che sta per avere una crisi) però se un topo trattato con un certo farmaco, estende le gambe posteriori, noi possiamo sapere che se diamo un farmaco che blocca quel fenomeno, allora questo farmaco sarà utile per un blocco di una particolare convulsione nell'uomo. Quindi è stato utile per l'epilessia lo studio su animale: per l'identificazione di nuovi farmaci per fare sì che quella patologia disabilitante e definitiva che portava frequentemente a mortem ora si tratti nell'80% dei casi come una patologia asintomatica e controllata.
Ci sono diversi modelli sia in vitro su fettine di cervello, in particolare l'ippocampo, in cui si formano scariche ripetute e si può produrre manualmente modificando il terreno.
C'è un analisi dello spike intercritico che è quel momento asintomatico di generazione; non c'è sintomo, siamo in aura, il paziente avverte qualcosa ma non ha sintomatologia, però è localizzata e questo consente di localizzare la sede di origine.

Modelli animali:

- che replicano le crisi acute: un modello molto usato è quello del kindling: si tratta di stimolazione elettrica periodica a bassa frequenza dell'amigdala.
- che replicano il male epilettico: indotto da un agonista dei recettori glutammato e kainato o da stimolazione elettrica prolungata. In alcuni di questi modelli animali compare il fenomeno della perdita di neuroni ippocampali, che chiamiamo "sclerosi ippocampale" che compare normalmente nell'uomo in soggetti con crisi limbiche gravi e particolarmente nei bambini a seguito di attacchi febbrili. Questo ha permesso la comprensione del fenomeno delle convulsioni febbrili.
- ci sono test di tipo elettroshock.
- modelli dell'assenza: ad esempio il trattamento con pentilentetrazolo produce una sindrome motoria nell'animale che è sensibile e predittiva nella sua sensibilità a quello che succede nell'assenza umana; quindi farmaci che funzionano su questo modello sperimentale sono invariabilmente farmaci attivi anche nell'assenza.

Classificazione delle crisi epilettiche *(Diapositiva 5)*

Come si distinguono le crisi epilettiche:

- **CRISI PARZIALI:**
  hanno origine focale a livello della corteccia;
  sono circa il 60% di tutte le forme di epilessia;
  per lo più successive a lesioni corticali indotte da malformazioni, tumori, traumi, ictus;
  distinte in **semplici** (senza perdita di coscienza) e **complesse** (con alterazione di coscienza);
  la maggior parte delle complesse origina dal lobo temporale;
  Tipica della crisi parziale è la cosiddetta "marcia Jacksoniana": si hanno contrazioni di tipo mioclonico che dalla mano si possono trasmettere a tutto il corpo, così che la crisi parziale diventa generalizzata e l'individuo può perdere conoscenza.

- **CRISI GENERALIZZATE**:
  coinvolgono entrambi gli emisferi;
  non sono esclusivamente corticali, anzi, si ritiene che la base delle crisi generalizzate sia proprio la connessione talamo-corteccia, con un particolare tipo di signaling a bassa frequenza del talamo che rimbalza avanti e indietro con la corteccia e produce queste sincronizzazioni abbondanti che sono responsabili di: assenze, crisi miocloniche e tonico-cloniche;
  sono circa il 40% di tutte le epilessie, spesso su base multigenica;
  il 10% sono epilessia mioclonica giovanile (insorgono a 10 anni).

La terapia delle epilessie è strettamente legata alla diagnosi, quindi è importante classificare il tipo di epilessia.

(Diapositiva 6)

Queste sono le maggiori descrizioni delle crisi epilettiche.

Crisi parziali:
- crisi Jacksoniana
- **complesse-parziali** che comprendono una perdita di conoscenza che dura 30 secondi o 2 minuti associata a movimenti senza scopo (come il muovere le labbra). Non necessariamente si parla di **convulsioni tonico-cloniche** (che sono le più manifeste), ma ci possono anche essere movimenti ripetuti non controllati in un paziente che perde parzialmente il controllo, rimane un po' addormentato.
- ci sono le convulsioni **parziali con generalizzazione** secondaria tonico-clonica che è la classica marcia Jacksoniana.

Crisi generalizzate:
Le crisi **generalizzate** sono classicamente di tipo corticale se invece sono di rimbalzo tra corteccia e talamo: si distinguono in assenze, convulsioni miocloniche e tonico-clonica.
L'assenza è un alterazione improvvisa della coscienza di breve durata.

Ci sono diverse considerazioni da fare sulla durata, sul comportamento da avere durante una crisi epilettica. Ad esempio si dice di mettere il bastone fra i denti per evitare che il paziente si morda la lingua, bisogna stare attenti a non rischiare le dita perché non si riesce ad aprire la bocca al paziente con la contrazione spastica!

Vengono mostrati alcuni video *(i link sono presenti nella Diapositiva 7)*: sull'assenza, sulla convulsione e sul comportamento da avere durante una crisi epilettica (l’ultimo video è tratto dal sito della Lega Italiana Contro l'Epilessia).

CRISI PARZIALI

Alterazioni sinaptiche corticali *(Diapositiva 9)*

Le crisi epilettiche parziali sono corticali, sono caratterizzate da una scarica neuronale ad alta frequenza, altrimenti rara in condizioni normali.

- La crisi è legata a diversi fattori, tra i quali i più importanti sono le alterazioni sinaptiche, come dimostra il fatto che le crisi possono essere indotte da agonisti del recettore del glutammato che sono eccitatori o da antagonisti dei recettori del GABA.

- Al contrario, un'ulteriore dimostrazione dell'alterazione delle sinapsi come fenomeno fondamentale nella generazione delle scariche ad alta frequenza, è l'efficacia degli agonisti GABA e antagonisti del glutammato, sia in modelli sperimentali che nell'uomo.

Farmaci antiepilettici per la crisi parziale *(Diapositive 10, 11, 12)*

Classe fondamentale è quella degli **inibitori del canale del Na^+**: prolungano il periodo di inattivazione, inibiscono scariche ad alta frequenza.
Questi sono i farmaci: CARBAMAZEPINA, FENITOINA, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATO, VALPROATO, ZONISAMIDE.
La prima classe è formata da farmaci attivi sulla crisi parziale, sono farmaci che interferiscono col periodo del recupero, quindi non hanno efficacia sulle normali frequenze ma diventano efficaci ad alta frequenza perché prolungano il periodo di inattivazione del canale del Na^+.
La figura mostra quello che succede durante una scarica ad alta frequenza, in presenza di alcuni di questi inibitori. Il normale pattern viene mantenuto, ma quello che si perde è l'alta frequenza di stimolazione. E' un circuito che riverbera ad alta frequenza, che viene bloccato con farmaci che prolungano **l'inattivazione del canale al Na^+** e quindi la non sensibilità delle cellule nervose ad apprendere nuovi stimoli, noto dal punto d'azione trattandosi di reti neuronali e a livello sinaptico.

Quindi possiamo agire in diversi modi, possiamo usare anche **potenzianti della trasmissione GABAergica: BDZ** (betadiazepine) e **BARBITURICI.**
Ma possiamo anche agire su altri meccanismi del funzionamento della sinapsi GABAergica: con la **TIAGABINA** si interferisce con la funzionalità del trasportatore per il reuptake, quindi si fa quello che nel mondo dopaminergico fa la cocaina si aumentano i livelli extracellulari del neurotrasmettitore, in questo caso neurotrasmettitore inibitorio, inibendo il reuptake.
Il **VALPROATO** (e anche VIGABATRINA) è un farmaco "sporco" ma in realtà molto efficace usato soprattutto nelle assenze che ha anche un efficacia nelle crisi parziali, probabilmente legato alla sua capacità di interferire con il catabolismo del GABA aumentando la disponibilità di GABA intracellulare.

EPILESSIE GENERALIZZATE: ASSENZE *(Diapositiva 12)*

- originano da scarica reciproca di talamo e corteccia
- sono scariche sincrone in ampie aree della corteccia
- hanno un caratteristico elettroencefalogramma con punte-onda di 3 Hz generalizzate (3 Hz è tipico pattern di frequenza stimolatoria del talamo verso la corteccia)

- il centro sincronizzatore è il talamo
- si possono generare assenze stimolando il talamo con quella frequenza
- i neuroni talamici hanno la caratteristica di essere particolarmente ricchi di un particolare tipo di canale al Ca^{2+} voltaggio dipendente detti a bassa soglia cioè i canali T, coinvolti nella risposta sinaptica delle punte.
- I farmaci "anti-assenza" : ETOSUCCIMIDE, ACIDO VALPROICO (o valproato) agiscono fondamentalmente inibendo le correnti T.

QUINDI :

- la crisi parziale corticale → inibitori canale al Na^+;
- le crisi di assenza/epilessie generalizzate → farmaci che inibiscono canali al Ca^{2+} voltaggio dipendenti a bassa soglia, correnti T

(Diapositiva 15)

La tabella riassume quello che è stato detto: classi di farmaci, quali sono, come agiscono e qual è il loro punto fondamentale d'azione.

IDANTOINE *(Diapositive 16, 17)*

DIFENILIDANTOINA è stato uno dei primi farmaci messo appunto nel territorio antiepilettico.

E' **efficace** in tutti i tipi di epilessia parziale e tonico-clonica ad esclusione di assenze (le assenze sono quelle di più collegate, tra le generalizzate, al fenomeno talamico e quindi sono poco sensibili a inibitori del canale del Na^+).

Il **meccanismo d'azione** è il prolungamento del periodo di inattivazione, quindi inibisce scariche ripetute con effetti selettivi su canali del Na^+; a concentrazione più elevate riduce anche l'attività spontanea e aumenta la risposta al GABA.

Gli **effetti farmacologici sul SNC** si manifestano con l'azione antiepilettica senza depressione generale, il che significa tollerabilità.
A dosi tossiche (da avvelenamento) compaiono eccitazioni anche di tipo letale con la cosiddetta rigidità da decerebrazione.
È utilizzato non solo in epilessia ma anche per il controllo dell'elettroshock. Nei modelli sperimentali, l'epilessia indotta da elettroshock modifica l'attività comiziale massima in cui scompare la fase tonica, fase prima della ipercontrazione, però si amplifica quella clonica. Questo è un effetto comune ai farmaci efficaci contro le crisi generalizzate tonico-cloniche.

Gli **effetti tossici** dipendono dal dosaggio, via di somministrazione e durata del trattamento:

- la difenilidantoina (farmaco antiaritmico di classe IB e II): l'aritmia è quindi l'effetto tossico principale
- effetti cerebellari e vestibolari
- modificazioni comportamentali
- aumentano la frequenza delle crisi
- iperplasia gengivale, più comune nei bambini
- sintomi gastrointestinali
- osteomalacia (riflette la capacità della difenilidantoina di interferire con il metabolismo della vitamina D)
- anemia megaloblastica
- irsutismo

Iperplasia gengivale e irsutismo sono quelli più lamentati, gli altri sono relativamente modesti.

Uso: è un farmaco che da solo cura circa il 50% delle crisi epilettiche parziali.

Farmaco ben tollerato, con modesti effetti collaterali che controlla le crisi parziali e tonico-cloniche. Ovviamente come tutti i farmaci che si danno per evitare che compaia il sintomo, non è facile da dosare (se devo abbassare la frequenza del cuore, ascolto il cuore e vedo se il farmaco è efficace; ma se l'obiettivo e determinare la scomparsa di un evento, determinare la dose efficace non è facile e sono necessari una lunga procedura e il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche). Il mantenimento delle concentrazioni plasmatiche è un problema perché questo è un farmaco metabolizzato con CYP 2C9 e 10 che sono tra i più modificabili dalla dieta e da altri farmaci, quindi la terapia può non essere efficacie per interazione con altri farmaci.

BARBITURICI *(Diapositiva 18)*

Sono stati trattati parlando del recettore GABAA.
Il FENOBARBITAL è il prototipo ma non l'unico, ha bassa tossicità, è poco costoso, quindi è l'altro farmaco protagonista nella lotta all'epilessia
Ha attività anticomiziale a dosi inferiori a quelle ipnotiche, per cui non produce sonnolenza.
La sedazione tipica dei barbiturici va rapidamente incontro a tolleranza.
E' efficace nella maggior parte dei test animali, il che significa che non è selettivo per le crisi parziali, ma è anche usato in crisi generalizzate.
E' uno dei più potenti induttori epatici, quindi di per sé modifica sostanzialmente il quadro del metabolismo di vari farmaci.

Uso clinico: crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi parziali;
non è efficace nelle assenze (sinapsi e canali al Na^+ non hanno molto a che fare con le assenze).

IMINOSTILBENI *(Diapositive 19, 20)*

Sono una serie di composti, quella più famosa è la CARBAMAZEPINA, che è stata introdotta come un farmaco per il trattamento di nevralgie del trigemino.

CARBAMAZEPINA

E’ **attivo** sulle crisi parziali e tonico-cloniche con lo stesso meccanismo d'azione della difenilidantoina, agisce sull'inattivazione dei canali al Na^+, rallentandone il recupero, limitando quindi la scarica ripetitiva.

Tossicità acuta da sovradosaggio: stato stuporoso, coma, ipereccitabilità, depressione respiratoria.

Nella terapia cronica (perdita del controllo del dosaggio) : sonnolenza, vertigini e visione offuscata.

La ritenzione idrica è tardiva ed è grave nei cardiopatici. Per cui, nel caso questo farmaco sia utilizzato per il controllo di crisi parziale, per esempio in un anziano con un tumore cerebrale o con una crisi parziale residua da ictus, bisogna tenere conto che nel cardiopatico la ritenzione idrica può essere un elemento aggravante non da poco.

Uso clinico: crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi parziali semplici e complesse;
occorre monitorare le funzioni: renale, epatica e ematopoietica.

OXCARBAZEPINA

Analoga alla carbamazepina, ha lo stesso meccanismo d'azione;

Uso: nell'epilessia parziale sia nell'adulto come mono terapia e nei giovani;

E' un farmaco di seconda scelta o meglio aggiuntivo nei bambini piccoli (2 anni).

ETOSUCCIMIDE *(Diapositiva 21)*

Ha aperto il campo del trattamento delle **assenze**.

(Il professore cita un libro di cui non ricorda bene nome e autore, per descrivere lo stile di vita di una paziente epilettico prima che si trovasse una terapia: le crisi comiziali potevano durare fino a 5 minuti, nei quali il blocco respiratorio poteva portare a morte.)
Farmaco di prima scelta per il trattamento delle assenze.

Funziona benissimo su crisi cloniche indotte da pentilentetrazolio (il modello animale predittivo di efficacia nelle assenze) ma non nel modello da elettroshock o da kindling che sono predittivi delle crisi parziali.

Meccanismo d'azione:
è un inibitore dei canali al Ca^{2+} di tipo T a livello talamico;
non interferisce sull’ inattivazione;
è un inibitore diretto, un bloccante;
non inibisce la scarica ripetitiva prolungata, non ha effetti su GABA.

Tossicità: quasi esclusivamente gastrointestinale: nausea, vomito, ecc.

Effetti sul SNC: sonnolenza, euforia, cefalea, vertigini, compaiono soprattutto in pazienti che hanno patologie neurologiche sottostanti e in pazienti che hanno una patologia psichiatrica.

DOMANDA: E' un farmaco che si dà tutte le mattine per evitare che si abbiano crisi o in caso di assenza per evitare che si ripeta?

RISPOSTA: Questi sono tutti farmaci a uso cronico. Poi verrà illustrato come impostare la terapia e per quanto tempo. Sono un po' come i farmaci per l'ipertensione. Devono essere assunti in continuazione, quindi una delle proprietà di tutti questi farmaci è la bassa tossicità. Non sono farmaci sintomatici. O meglio, sono farmaci che evitano il sintomo, antiepilettogenici, non impediscono l'induzione dell'epilessia come patologia, ma prevengono le crisi, riducono la probabilità di avere una crisi parziale o generalizzata, però devono essere assunti prima *(della crisi)*.

ACIDO VALPROICO *(Diapositive 22, 23)*

E' stato una gran sorpresa, perché è stato usato in molti modelli animali come solvente di farmaci testati anche sugli umani. E' efficace sia per il controllo dell'assenza, sia delle crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche dell'uomo.
Gli effetti sulle assenze sono probabilmente legati a dosi terapeutiche e si ha un'inibizione del canale al Ca^{2+} voltaggio-dipendenti di tipo T talamici.
Ha anche una certa azione sui canali al Na^{+} che giustifica anche la sua efficacia nelle crisi parziali.
Così come visto prima, ha effetti sulla sintesi del GABA e sul suo catabolismo
Quindi ha un insieme di effetti; non è un farmaco selettivo però ha tutta una serie di effetti molto utili:

- blocca canali al Ca^{2+} (giustifica l'efficacia sulle assenze);
- blocca canali al Na^{+} e ha effetti sulle sinapsi (efficacia sulle crisi parziali).

Tossicità: modesta, gli unici disturbi sono a carico delle transaminasi epatiche (si risolvono normalmente), e rarissimi casi di epatite fulminante.

Uso: antiepilettico ad ampio spettro per assenze, crisi miocloniche, epilessia parziale e crisi tonico-cloniche.

BENZODIAZEPINE *(Diapositiva 24)*

Non tutte sono utilizzate nel controllo della crisi epilettica. C'è una certa tendenza a usare le benzodiazepine come anticonvulsivante acuto, impiego invece considerato dagli esperti in epilessia una stupidaggine perché la durata della crisi generalmente non supera i 2 minuti (raramente la crisi ipertonica o convulsivante supera i 2 o 3 minuti) e non c'è sufficiente tempo che consenta alla benzodiazepina di essere efficacie nel bloccare la crisi (anche con somministrazione endovenoso).
Quindi somministrare le benzodiazepine a un bambino o ad un paziente in crisi epilettica significa farlo dormire ancora più a lungo di quanto già non dorma normalmente il paziente dopo la crisi epilettica.
Diverso è l'uso cronico per le assenze e per la crisi mioclonica. Si sviluppa tolleranza nel giro di

qualche mese quindi è un farmaco non di prima scelta, è uno però dei pochi rimedi rimasti sul male epilettico.

GABAPENTINA e PREGABATINA *(Diapositiva 25)*

Sono analoghi strutturali del GABA ma stranamente non agiscono sul recettore. Agiscono invece su una proteina simile alla subunità del canale al Ca^{2+} voltaggio-dipendente (VOCC), che tuttavia non è un canale al Ca^{2+} voltaggio-dipendente, quindi si pensa (ma non è stato dimostrato) che l'effetto sia legato all'inibizione delle correnti T.
Qualunque sia il meccanismo d'azione (che è molto sporco e complesso e non si riesce ad individuare), è **usato in combinazione** con altri farmaci per la terapia di epilessie parziali dell'adulto con o senza generalizzazioni.

Poi seguono tutta una serie di farmaci che vi faccio leggere da soli. *(Diapositive 26, 27, 28)*

(Diapositiva 29)

Linee guida per terapia farmacologica anti-epilettica

- la caratteristica di tutti questi farmaci è la presenza di effetti tossici scarsi.
  Tuttavia, la tossicità appare quando uno meno se la aspetta: è stato adesso visto che c'è una maggiore tendenza al suicido. Per questo, l'FDA ha ordinato di inserire nel foglietto illustrativo e ha preparato e diffuso una serie di informazioni per i medici, pazienti, famiglie e associazioni, che mettono chiaramente in evidenza questo problema: i pazienti che prendono farmaci antiepilettici hanno maggiore tendenza al suicido, che non è legata alla tristezza di essere epilettico, perché i non trattati non si suicidano, ma è legata all'assunzione di questi farmaci. Ovviamente non si suicidano tutti i pazienti però è una situazione di allerta.
- la terapia comporta successo completo nel 50% dei casi e un miglioramento significativo in un 25% dei casi.
- generalmente si parte con una monoterapia per ridurre la tossicità.
- se con la monoterapia non si controlla la situazione, si deve per prima cosa cambiare il farmaco piuttosto che aggiungerne un altro.
- l'efficienza della terapia dipende dal tipo di crisi, da cause e da altri fattori (compresa la compliance del paziente).
- Sicuramente il monitoraggio del laboratorio delle concentrazioni plasmatiche facilita l'ottimizzazione ma non necessariamente, perché non sempre gli effetti correlano con la concentrazione plasmatica, quindi la **valutazione clinica in senso di benefici e danni** (comparsa di effetti tossici) **è l'elemento principale di monitoraggio**. Naturalmente, se si individua la concentrazione plasmatica efficace nel paziente in particolare, si può giocare per cercare di mantenerla tale e se compaiono modificazioni del metabolismo del farmaco si è in grado di correggere il dosaggio basandosi sulla concentrazione plasmatica. Nei farmaci antiepilettici è importante la valutazione della concetrazione plasmatica perché con questi non dobbiamo correggere un sintomo ma impedire che quel sintomo venga fuori, quindi stiamo lavorando ad occhi chiusi.

(Diapositiva 31)

Principi generali

La prima decisione da prendere è se è necessario trattare o no un paziente epilettico.
Se la convulsione è occasionale, se non ci sono segni all'EEG o alla risonanza, se non c'è familiarità, allora si lascia perdere; 1-2 attacchi poi caso mai ci si pensa.
Se invece il paziente ha una familiarità e ha segni elettroencefalografici allora si interviene senza dubbio. Con cosa? Generalmente con la monoterapia, con la dose più bassa possibile per raggiungere poi la concentrazione plasmatica terapeutica minima. In funzione della risposta si aumenta il dosaggio monitorando la concentrazione plasmatica.
Molte volte, nonostante la terapia abbia avuto successo all'inizio e poi si sia mantenuta la concentrazione plasmatica, compaiano periodi di ricadute. In questi casi, prima di pensare che è la terapia che sta mancando, bisogna valutare che non siano altri fattori che stanno intervenendo. Per esempio uno dei fattori classici scatenanti l'epilessia o le convulsioni può essere la stanchezza. Non so se a voi capita che, quando da un po' di tempo dormite poco, vi cominci a fibrillare l'occhio o le palpebre o che gli occhietti non convergano più bene. Sono fattori di "stanchezza", fattori di difficoltà di coordinamento che sono anche scatenanti di attacchi epilettici. Quindi prima di pensare che sia sbagliata la terapia o che il paziente non risponda più bene, bisogna verificare che non ci siano fattori ambientali che aumentano la ricaduta.
Se gli attacchi persistono invece si cambia terapia, nel cambiare terapia non si sospende un farmaco e si comincia con un altro ma si fa un gioco di graduazioni per cui si riduce gradualmente il primo e gradualmente si introduce il secondo. Se l'inefficacia persiste si passa alla multiterapia.

Durata: generalmente 2 anni, si sospende la terapia se non ci sono stati episodi, si prova: se alla sospensione della terapia riprendono gli episodi si rimette il paziente in terapia. Quindi la terapia è cronica e prolungata, l'obbiettivo è la non comparsa di crisi comiziali per almeno 2 anni. Alla fine di questi 2 anni si fa la scelta: si può sospendere la terapia oppure mantenerla.

Indicazioni su cosa usare in: *(Diapositiva 32)*

- Crisi parziale e crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate (con diffusione): Carbamazepina, Fenitoina, Fenobarbital quindi inibitori del canale del Na^+, potenzianti della sinapsi GABAergica. Da soli questi farmaci hanno un 50% di successo.
- Assenze: Etosuccimide e Valproato assicurano il 50-75 % di successo in monoterapia.
- Crisi miotoniche: Acido Valproico è soprattutto efficace nell'epilessia mioclonica giovanile associato ad assenze.
- Convulsioni febbrili: il 4% dei bambini ha convulsioni in situazioni di iperepilessia, di questi bambini il 30% avrà un'altra convulsione febbrile e il 2 % svilupperà epilessia; nel senso che ci vuole l'iperepilessia e anche un fattore predisponente. Vari sono i fattori di rischio tra cui gravità sintomatologia, familiarità, disturbi neurologici, tipicamente l'iperepilessia, convulsioni febbrili sono quasi un must nei bambini con la paralisi cerebrale infantile. Non è provata l'efficacia della profilassi. Se il rischio è alto (quindi problemi neurologici costanti ecc.) si somministra il Diazepam, che è il farmaco di controllo della convulsione.
- Male epilettico: è la fusione generalizzata del disturbo elettroencefalografico ripetuto e continuo che porta al 20% a morte. Fenitoina, Lorazepam e Fenobarbital sono usati o soli o

spesso in associazione per via endovenosa con necessità di monitorare la ventilazione e spesso di fornire una ventilazione assistita.

Crisi parziali

Lezione di Farmacologia (sem2) del 6/5/2013 (1)

Farmacologia 06/05/2013

Prof Fumagalli

Sbobinatore: Giorgia Morbin

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Parkinson come esempio di patologia del movimento e degenerativa del sistema nervoso centrale, con le terapie ad esso connesso.

Introduzione alla patologia del sistema nervoso centrale

PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

Come farmacologia si tenta un approccio principalmente di tipo sintomatico, ma la conoscenza dei meccanismi di base della patologia può aiutare nella scelta del trattamento.

Sono un'ampia gamma di patologia, alcune hanno ricevuto magari una grande importanza mediatica (pensate alla mucca pazza che è diventato un caso mondiale nonostante abbia colpito 50 individui); i prototipi su cui costruiamo un modello di terapia sono queste che vedete elencate e che ho diviso in due gruppi:

- Patologie con conseguenze motorie
- Patologie con conseguenze cognitivo

Hanno in comune la caratteristica di base che è la perdita di neuroni. I meccanismi di perdita neuronale sono comuni in relazione all' evento cellulare, ma differenti per la patogenesi, per le cause e questo può essere un limite per una terapia neuroriparitiva. Non essendoci una terapia neuro rigenerativa, come per il Parkinson, si passa ad un approccio che come si è detto è principalmente sintomatico.

MORBO DI PARKINSON (1% a 65aa)

quello riconosciuto come malattia neurodegenerativa da più tempo.

Colpisce principalmente i nuclei della base.

MORBO (COREA) DI HUNTINGTON (raro)

Interessa in nuclei della base ed è caratterizzata da eventi coreici ripetitivi *(il prof li definisce come tic ma sono più propriamente ampi movimenti afinalistici*). Relativamente rara su base autosomiale, ma quando colpisce una famiglia il 50% dei componenti di questa sono colpiti.

SLA (sclerosi laterale amiotrofica) – (rara ma devastante e rapidamente mortale per paralisi progressiva)

Distribuzione più diffusa, colpisce sia centri bulbari e spinali che motoneuroni corticali. Famosa che associata a personaggi famosi, soprattutto nel mondo dello sport. Nella pratica del calcio si sosteneva una correlazione con questa malattia…in realtà dal punto di vista scientifico non vi è alcuna prova (il lavoro in cui si affermava questa associazione è stato subito smontato).

MORBO DI ALZHEIMER (10% a 65aa)

Molto frequente (simile alla frequenza del Parkinson) 10% della popolazione anziana (esistono anche forme giovanili). È simile alla demenza senile (perdita di memoria e capacità cognitive), da cui si differenzia per intensità della sintomatologia *e* grave interessamento ippocampale e poiché può comparire in età in cui la persona dovrebbe essere cognitivamente abile. Dalla sintomatologia delle fasi iniziali non è facile distinguerle, la distinzione è più facile in seguito perché la demenza è meno grave. la comparsa di placche con app è tipica dell'Alzheimer ma non solo, le due patologie sono molto simili. Entrambe sono neuro degenerazione. La così alta frequenza indica un problema, oltre che della sanità, della società.

CARATTERISTICO DI QUESTE PATOLOGIE E' LA **SELETTIVITA'** DELLA DEGENERAZIONE NEURONALE

- Nel Parkinson ad esempio sono elettivamente colpiti i neuroni DOPAMINERGICI soprattutto della sostanza nera (mesencefalo ma funzionalmente fa parte del circuito dei nuclei della base).
    - Ruolo di alfasinucleine e della plakina (problemi del proteasoma?)
    - I neuroni vengono persi soprattutto nella pars compatta della sostanza nera in cui compaiono inclusioni dette corpi di lewis.
- Nell' Alzheimer si hanno principalmente lesioni ippocampali e di alcune aree specifiche della neocorteccia, non si sa perché alcune sì altre no.
    - Mutazioni delle preseniline sono implicate insieme a mutazioni di APP (?)
    - APOE(4/4) fattore di rischio per Alzheimer (cosa centra?..mistero)
- Nell' Huntington si ha espansione di triplette GAG con conseguente formazione di accumuli proteici tossici per i neuroni. È un problema genetico di tutte le cellule dell' individuo ma

vengono elettivamente colpiti i nuclei della base, sono maggiormente vulnerabili a queste proteine tossiche.
- SLA, non si conosce nemmeno la motivazione di base.
    - 5% è su base familiare per mutazione della SOD tipo I (topi con questa mutazione sono utili come modello di malattia)
    - Negli altri casi patogenesi assolutamente ignota

Possibili cause della vulnerabilità: sono che ogni clone cellulare abbia una propria sensibilità al danno; Ipotesi più sposata che vi siano variazioni regionali nelle capacità ossidative e di protezione da radicali liberi delle cellule.

<u>Concetto di base è che sono lesioni potenzialmente dannose per tutte le cellule nervose, ma che si manifestano solo su alcune! È da scoprire il perché.</u>

In alcuni casi cause genetiche (es SLA). E cause genetiche non si manifestano in tutti i pazienti, sono utili per identificare un quadro di patogenesi, ma al momento non sono utili per capire la causa di una malattia. Interessante è aspetto epigenetico (es APOe in Alzheimer).

La presenza di tossine e fattori ambientali può aiutare nel Parkinson a capire la patogenesi, particolare encefalite, es di Cassius Clay: ha il Parkinson, forse genesi traumatica (molti pugili hanno Parkinson).

Anche un pregresso ictus in anamnesi potrebbe essere correlato all' insorgenza di questa patologia (o aggravarla se già presente).

Eccitotossicità (da glutammato) (utile per generare modelli di malattie neurodegenerative):

- Se si stimola troppo un neurone questo va in degenerazione (si vede quando è iperstimolato che butta fuori molto neurotrasmettitore ma non è in grado di bloccarli dopo) esempio Glutammato:
    - Recettore NMDA (fortemente permeabile anche allo ione calcio)
        - Importante per la neurotossicità.
        - L' attivazione eccessiva di questo recettore provoca accumulo di calcio intracellulare (citotossico in questi casi)
- Eccessiva liberazione si ha quando non si controlla il potenziale di azione o quando si perde la capacità di ripolarizzare la cellula: questo succede quando manca ATP (SNC funziona solo con metabolismo ossidativo), ovvero in ischemia.
- In modelli sperimentali si è verificato che in eccesso di rilascio di neurotrasmettitori eccitatori ed incapacità di inattivarli il cervello inizia ad andare in sofferenza.
- Importante come causa di morte cellulare dopo un ictus (patologia acuta), ma non si sa quanto veramente l' eccitotossicità da glutammato contribuisca in patologie croniche come quelle elencate sopra.
    - Forse dipenda da ipoossigenzaione e riduzione della capacità di metabolismo ossidativo negli anziani (riduzione complessi mitocondriali di trasporto elettronico di tipo 1)—rendono il sistema più sensibile ad agenti tossici:

esempio

- MPTP – è un sale che induce stress ossidativo, in cellule suscettibili, danneggiandole.

NB È un importante modello sperimentale per il Parkinson

PERCHE' IL SISTEMA DOPAMINERGICO (es parkinson) E' PARTICOLARMENTE SENSIBILE ALLO STRESS OSSIDATIVO??

Perché nel corso del metabolismo della dopamina da parte delle MAO (monoaminossidasi) si forma difenilacetato, che a sua volta genera acqua ossigenata, perossido di idrogeno. Questa in presenza di ferro produce gruppi idrossili reattivi. NB la sostanza nera è detta nera perchè è MOLTO ricca di ferro!

Quindi la coesistenza di cellule molto ricche di ferro, e con un metabolismo strettamente ossidativo, con la presenza di un composto in grado di formare H2O2 metabolizzando uno dei loro neurotrasmettitori principali rende conto della particolare vulnerabilità di questa zona.

Noradrenalina e adrenalina invece non producono H2O2 quando vengono metabolizzate dalle MAO.

Ci sono casi in cui questo evento è più dannoso: Nell' anziano o in situazioni di carenza di glutatione si ha una riduzione dei meccanismi protettivi e queste cellule possono essere danneggiate; questo spiega anche l'efficacia in modelli sperimentali dell' introduzione di molecole ad attività antiossidante nella dieta.

FISIOPATOLOGIA DEL MORBO DI PARKINSON

Nel Parkinson al taglio i nuclei della base, che in genere si vedono distintamente, non sono più distinguibili.

Come già detto vi è una perdita neuronale selettiva dei neuroni della pars compatta della sostanza nera in cui compaiono inclusioni dette **corpi di lewis** (tipici di tutte le patologie neurodegenerative).

La perdita è graduale e la sintomatologia diventa clinicamente evidente quando si supera il 70% di perdita neuronale.

In assenza di trattamento il paziente sviluppa una serie di disturbi tra cui una importante acinesia totale (con rigidità plastica) con morte per problemi di deglutizione (fattore di rischio per polmonite ab ingestis).

Cause:

- Idiopatico
- Ictus
- Intossicazione da antagonisti dopaminergici (cfr lezione antipsicotici, possono dare parkinsonismo)

- Antiemetici (NB in pazienti oncologici)

Sintomi cardine(4):

- Bradikinesia = lentezza e povertà di movimenti, compare anche in fase avanzata
- Tremore a riposo
    - Precoce
    - Scompare durante il movimento volontario
    - Anche monolaterale
- Perdita di equilibrio con difficoltà al cammino e frequenti cadute (marcia a piccoli passi)
- Rigidità muscolare, fase avanzata

Video tratti da youtube in cui vengono rappresentati i sintomi

(si vede come ci sia difficoltà ad iniziare il movimento,come il tremore scompaia con movimento; altra caratteristica rigidità muscolare)ndr

Sistema dopaminergico:

si parte dalla **tirosina** tramite l' enzima tirosina idrossilasi, poi si ha una decarbossilazione che trasforma in **DOPA,** il quale nelle cellule catecolaminergiche prosegue nella via delle **catecolamine,** mentre nei neuroni dopaminergici viene decarbossilata, con formazione di **dopamina**. Questa è inserita in vescicole poi rilasciate, ciò attiva recettori pre e post sinaptici e c'è così un meccanismo di reuptake (imparerete a conoscerlo parlando della cocaina che è un inibitore abbastanza selettivo del reuptake della dopamina)

Metabolismo della dopamina effettuato attraverso due vie metaboliche, a livello zona sintesi, fuori, e addirittura in cellula postsinaptica :

- MAO
- COMT (catecol-O-metiltransferasi)
    - Portano alla formazione di composti alcuni dei quali abbastanza tossici (ROS) come metabolismo dopamina porta a formazione acido diidrossifenilico e acqua ossigenata.
    - Inibire questa via diventa un potenziale strumento terapeutico

Recettori dopaminergici:

- Sono recettori legati a proteina G (sfruttano secondi messaggeri)
- Identificati nell'uomo 5 recettori (caratteristiche e distribuzione diverse)
    - Tipo I: attivanti (Galfas o Gq; alzano cAMP)

- D1
        - D5
    - Tipo II: inibitori (riducono cAMP, iperpolarizzano la cellula attivando correnti k e inibiscono quella Ca)
        - D2
        - D3
        - D4

Diversi tipi di recettori sono distribuiti in sedi diverse:

- D1, D2: nello striato
- D4, D5: extrastriatali
- D3: neostriato, n. accumbens, tubercolo olfattorio.

Questo è utile dal punto di vista farmacologico.

PATOGENESI (APPROFONDITA DEL PARKINSONISMO)

- Schiattano i nuclei della base *(citazione)*
- Non c' è più sostanza nera

Quale circuito viene alterato nel Parkinson?

I nuclei della base sono un circuito collaterale di modulazione dell' input dalla corteccia ai motoneuroni. Per questo motivo si verificano problemi motori.

La corteccia invia segnali attivatori tramite vie piramidali ed extrapiramidali; il circuito dei nuclei della base partecipa a modulare questo segnale.

Il circuito comprende:

- Il neostriato
    - Stazione principale di ingresso degli stimoli dalla neocorteccia
    - Via di uscita viaggia attraverso sostanza nera e globus pallidus e converge sul talamo, nelle porzioni anteriori laterali, che rimanda indietro il segnale alla corteccia.

Il percorso è quindi neocorteccia, nuclei della base , globus pallidus o sostanza nera, talamo, corteccia. Percorso schematizzato con due principali vie:

VIA DIRETTA

Neuroni striatali collegati alla pars reticolata della sostanza nera ed al globus pallidus mediale (seconda stazione)..questi proiettano sul talamo ventrolaterale e ventroanteriore che proietta alla corteccia.

Quando si attiva questa via inibisce la sostanza nera ed il globo pallido, che normalmente inibirebbe il talamo, che così viene disinibito ed attiva la corteccia.

La via diretta attiva talamo e corteccia, a questa tornano così segnali.

VIA INDIRETTA

Più complessa. Dallo striato va al globo pallido laterale, che proietta al nucleo subtalamico, da cui è connesso alla sostanza nera reticolare ed alla pars medialis del globo pallido (che formano la via finale comune di uscita del circuito dei nuclei della base).

Il nucleo subtalamico invia proiezioni eccitatorie (glutammatergiche)!

La via indiretta agisce inviando impulsi inibitori dalla striato alla parte laterale del globo pallido, che inibirebbe il nucleo subtalamico. Questo ovviamente porta all' attivazione del nucleo subtalamico, che invia quindi proiezioni eccitatorie alla via finale comune (pars reticolare della sostanza nera + globus pallidus mediale). La via finale comune (gabaergica) eccitata invia quindi segnali inibitori al talamo inibendone la trasmissione alla corteccia. Corteccia si attiva, ma non ritorna niente.

Sono due sistemi diversi, con significato funzionale diverso, legato alla differenza di connessione.

Cosa c'entra il sistema dopaminergico in tutto questo?

C'entra perché la sostanza nera nella sua parte compatta (che è quella che maggiormente viene persa nel morbo di parkinson), manda input nel neostriato, arrivandogli segnali dalla corteccia, coinvolti sia in via diretta che indiretta. La parte compatta della sostanza nera manda input dopaminergici al neostriato:

- Nella via diretta recettori D1 attivatori
- Nella via indiretta recettori D2 inibitori

La dopamina fondamentalmente arrivandole segnale la pars compatta informa striato di attivare via indiretta e inattivare quella indiretta. Quindi potenzia un segnale. Il sistema dopaminergico ha il compito di regolare l'intensità di questa risposta, quando funziona facilita via diretta quindi manda delle risposte riportanti tutto il sistema alla corteccia.

Quindi la dopamina informa lo striato di attivare la via diretta ed inattivare la via indiretta.

ALLA FINE DEI CONTI LA DOPAMINA POTENZIA IL SEGNALE DIRETTO ALLA CORTECCIA.

SE HO CARENZA I DOPAMINA –perché scomparsi neuroni presinaptici-:

la via diretta, perde il segnale di potenziamento, viene meno attivata e quella indiretta finisce con l'essere più importante perchè perde il suo significato inibitorio.

Ne consegue una riduzione dei segnali eccitatori da sostanza negra e parte mediale del globus pallidus alla corteccia. Meno segnali talamo corteccia.

COME SI AGISCE FARMACOLOGICAMENTE PER RIPARARE IL SISTEMA?

- **Terapia rigenerativa**, rimpiazzo neuroni con cellule staminali….al momento ci sono solamente modelli sperimentali, alcuni studi sono in fase due di sperimentazione, tra pochi anni potrebbe essere una terapia importante! (inizialmente in Messico impiantavano pezzi di altrui cervello nei pazienti, all'inizio sembrava ci fossero vantaggi nella terapia rigenerativa ma studi dimostrarono che non era vero)
- **Terapia sintomatica**:
    - Terapia sostituiva del neurotrasmettitore
    - Terapia selettiva con agonisti del sistema dopaminergico
    - Forse anche agendo sul metabolismo riducendo ROS, e sostanze tossiche ecc si può avere un margine di intervento terapeutico
        - Inibitori COMT
        - Inibitori MAO
        - Antimuscarinici

Nello striato inoltre vi è una ricca componente colinergica con significato funzionale opposto a quello dopaminergico, per cui ancor prima che fosse nota la carenza di dopamina nel morbo di Parkinson erano in atto terapie che somministravano antimuscarinici.

LEVODOPA

Strumento fondamentale nella terapia del morbo di Parkinson.

Perché non dare direttamente dopamina?

- È rapidamente distrutta da MAO ed in parte COMT che sono abbondanti ed ubiquitarie
- Per funzionare deve passare la barriera ematoencefalica (BEE), ma è elettricamente carica e non passerebbe bene
- La dopamina ha anche recettori periferici nel sistema cardiovascolare, forse sarebbe un po' pericoloso usarla in questo caso (un farmaco importante della fase acuta dello scompenso cardiaco)

La levodopa è il precursore diretto (profarmaco) della dopamina che necessita di decarbossilazione per essere attivato.

Problemi:

- la decarbossilasi è presente anche in periferia
- il passaggio attraverso la BEE è mediato da un trasportatore per gli aminoacidi
  - importante per fare considerazioni sulle modalità di assunzione in terapia in relazione al pasto
  - se somministro ai pasti avrò una competizione con gli aminoacidi introdotti con la dieta e quindi una minore biodisponibilità ed un ralllentamento della captazione cerebrale di levodopa.

Una volta entrata nel cervello e convertita in forma attiva nei terminali presinaptici (in territorio dopaminergico) comunque svolge bene la sua funzione.

La decarbossilasi è presente anche nell' intestino quindi a conti fatti solamente 1% della dose somministrata supera la barriera ematoencefalica.

Una parte viene convertita in periferia in dopamina causando problemi GI anche notevoli.

Per ovviare a questo inconveniente nel Parkinson si somministra levodopa in associazione ad un inibitore della decarbossilasi chiamato CARBIDOPA:

- consente un aumento della biodisponibilità della levodopa
- riduce gli effetti collaterali periferici correlati alla conversione periferica della levodopa in dopamina

combinazione + comune:

- 25mg LEVODOPA + 100mg CARBIDOPA
- Comunque i composti sono somministrabili anche singolarmente e le concentrazioni utilizzate variabili.

Questo precursore della dopamina,verrà convertito nei nuclei della base e soprattutto nella parte compatta della sostanza nera in dopamina.

Effetti: inizialmente riduzione quasi completa del tremore, della rigidità e della bradicinesia;

la durata di questi effetti è addirittura più lunga della farmacocinetica (probabilmente dipende dal fatto che la dopa non solo agisce modulando direttamente il segnale a livello della sinapsi ma viene anche captata dalla cellule residue dopaminergiche che quindi aumentano il loro contenuto intracellulare di neurotrasmettitore che rilasciano anche una volta che il levodopa circolante è scomparso)

quando questo effetto tampone svanisce gli effetti motori variano drasticamente durante la giornata secondo un fenomeno detto WEARING OFF (spoglio). Tra una somministrazione e l' altra ho una fase di efficacia ed una fase di parkinsonismo.

Si può compensare tutto questo:

- Aumentando la dose
  - Effetti periferici aumentano (no bene)
- Accorciando la distanza tra le diverse somministrazioni
  - Molto simile a livello periferico dell' aumento di dose per la farmacocinetica, quindi supero la concentrazione ottimale. Superando la concentrazione ottimale compaiono fenomeni discinetici.

Nella **fase off** oltre ai classici sintomi sono presenti anche fenomeni di freezing (paziente si blocca)

Nella **fase on** il farmaco funziona….e il paziente è quasi normale. Il Parkinson è uno di quei casi in cui il farmaco serve.

Simpatico filmatino in giapponese:

non si capisce un tubo ovviamente ma si possono notare:

-espressione sempre uguale (tipica)

-shacking continuo della testa

-discinesia

quindi nella terapia si distinguono fasi:

- ON
- OFF
- DISCINETICHE

I fenomeni di wearing off fortunatamente non sono presenti all' inizio della terapia (possono passare anche anni di perfetta efficacia della terapia), l'inizio la comparsa del wearing off è moderata. si tenta di aumentare le dosi e compaiono discinesia e freezing.

A lungo andare i periodi di off possono anche essere improvvisi indipendentemente dal farmaco. E il passaggio on off diventa brusco. Vi possono anche essere fenomeni di risposta ritardata o non risposta alla terapia.

Mantenendo costante per almeno 24h i livelli di levodopa (con somministrazione controllata via flebo) e questo consente un ritorno alla normale risposta anche per diversi giorni dopo questo trattamento; questo in pazienti con malattia in stadio avanzato.

Altro approccio è l' utilizzo di somministrazioni orali a rilascio ritardato o al contrario somministrazioni ogni 2h (problematiche sulle 24h).

NEL LUNGO TERMINE

La terapia perde come già detto efficacia.

Essendo il danno neuronale legato al catabolismo della dopamina, la somministrazione dello stesso levodopa nel tempo può creare momenti di potenziale danno cellulare con progressione della malattia stessa. Quindi forse l'eccesso di levodopa accelera la progressione di malattia ed è esso stesso la causa dei fenomeni di wearing off, on ,off.

Sulla base di questo concetto si INIZIA LA TERAPIA SOLAMENTE QUANDO LA SINTOMATOLOGIA DIVENTA NON SOPPORTABILE.

EFFETTI COLLATERALI (IN GENERALE) DELLA SOMMINISTRAZIONE DI LEVODOPA:

- Nausea
- Allucinazioni
- Convulsioni (+++in anziani)

Trattamento con antipsicotici convenzionali riduce i sintomi allucinatori ma peggiora il Parkinson (siamo punto a capo) quindi per i problemi cognitivi meglio usare **antipsicotici atipici:**

- Quetiapina
- Clozapina

Hanno un meccanismo d'azione diverso.

Fenomeni da conversione periferica

- Ipertensione ortostatica
- Aritmie

Compaiono in modo limitato all' aumentare della dose

Se concomitanza trattamento con inibitori aspecifici delle MAO si possono avere anche puntate ipertensive…in questo caso meglio usare i MAO B selettive.

Altrimenti se si vogliono usare MAO aspecifiche (per esempio per ipertensione)sospendere il trattamento con levodopa almeno 15gg prima. Quindi iperteso con Parkinson non dovrebbe prendere levodopa oppure non dovrebbe prendere inibitori delle MAO.

Altro grave effetto (raro): SINDROME NEUROLETTICA MALIGNA (anche fatale)

- Ipertermia
- Rigidità
- Alterazione SNA

Complicanza anche fatale del trattamento con antipsicotici;

Può comparire in caso di sospensione improvvisa di terapia con levodopa (o con antagonisti degli antipsicotici)

FARMACOLOGIA DIRETTA AL RECETTORE DOPAMINERGICO, vantaggi:

- Non richiede cellule dopaminergiche
- Non richiede conversione metabolica del precursore

NB la presenza di cellule dopaminergiche residue è sicuramente una cosa positiva, la levodopa ne aumenta il funzionamento! Quando non ci sono più cellule la levodopa funziona solo perché è sistemica e cominciano a comparire fenomeni di wearing off e discinetici.

Con **farmaci attivi su recettori dopaminergici** tutto ciò non è un problema. Utilissimi nel parkinson tardivo perché non risentono della mancanza di cellule dopaminergiche con relativi fenomeni associati.

Caratteristiche di questi farmaci:

- Lunga emivita
- Selettivi per il loro recettore (posso lavorare su D1 o D2)

Non danno ovviamente problemi di tossicità da radicali liberi dovuta al metabolismo del levodopa, non essendoci il precursore. Di antagonisti dopaminergici ce ne sono:

Vecchia generazione: + aspecifici (sono derivati ergo(?), muffa del grano che ha avuto grande successo in farmacologia)

- Bromocriptina
  - Antagonista D2
  - Agonista parziale D1
- Pergolide
  - Agonista D1 e D2

Nuova generazione: + selettivi (d1 o d2)

- Pramipexolo
  - Agonista D2
- Ropinirolo
  - Agonista D2

Tutti sono somministrabili per os

Efficacia simile a levodopa ma meno effetti collaterali

Durata di azione + lunga

Molto efficaci in pazienti con crisi on off

ADR:

- Allucinazioni, confusione
- Ipotensione ortostatica
  - Più frequente con bromocriptina

I nuovi sono più tollerabili ed è più facile aggiustare il dosaggio mentre nei vecchi si impiegavano anche due mesi per tarare la dose.

Quelli nuovi hanno anche minori effetti gastrointestinali ma possono provocare senso di fatica come effetto centrale.

In alcuni pazienti compaiono crisi diurne di narcolessia.

Questi farmaci stanno sostituendo la levodopa ma non vi sono al momento evidenze scientifiche che sia meglio usare uno piuttosto che l' altro, entrambi sono efficaci. Uno studio ha dimostrato che con agonisti ci sono meno fluttuazioni motorie.

INIBITORI DELLE COMT

Le comt sono enzimi che inducono la trasformazione del levodopa, Bloccandole rendo più disponibile il levodopa in periferia.

A livello centrale sono più importanti le MAO

COSOMMINISTRAZIONE DI CARBIDOPA ED INIBITORI DELLE COMT

Aumento di emivita di levodopa

Farmaci più usati, non in fase iniziale

- Tolcapone
- Entecapone

Inibitori delle comt usati quando si ha forte wearing off. Si cosomministrano.

Effetti collaterali: stessi di alto dosaggio di levodopa

Tolcapone può dare epatotossicità con aumento delle transaminasi

È una terapia di accompagnamento a quella con levodopa, che viene usata quando i benefici di l-dopa stanno svanendo di efficacia.

INIBITORI DI MAO

Le mao sono sia periferiche che centrali

Due isoforme: TIPO A e TIPO B(predomina nello striato)

Importanti a livello periferico nel metabolismo di adrenalina e noradrenalina (gli inibitori riducono questo metabolismo di catecolamine, aumentandone la concentrazione, quindi non dovrebbero essere usate nell'ipertensione-in realtà sono utili come antiipertensivi perché oltre ad agire sul catabolismo della adrenalina, agiscono anche su tappe intermedie della via di produzione di adrenalina e noradrenalina e la loro presenza porta alla generazione di falsi mediatori che risulta in una riduzione delle catecolamine circolanti. Significato antiipertensivo un po' intricato).

Gravissimo problema: diverse sostanze simpaticomimetiche (presenti in formaggi e vino - tiramina), che interferiscono con il funzionamento del sistema catacolaminergico che sono normalmente degradate dalle mao intestinali. in pazienti in terapia queste sostanze, non metabolizzate dalle MAO creano importanti crisi ipertensive.

MAO DI TIPO B

Predomina nello striato

Selegilina: inibitore selettivo di MAO B (nel nucleo striato sopratutto)

- Non ha effetti periferici
- Lo si usa nonostante scarsi risultati nel trattamento del Parkinson:
    - Perché Si ritiene che inibendo le MAO (enzima che converte dopamica generando acqua ossigenata), protegga i neuroni dallo stress ossidativo.
    - Aumenta durata levodopa
    - Può accentuare sovradosaggio da dopa
- Metaboliti sono amfetamine e metamfetamine
- Problemi di cosomministrazione con farmaci oppiacei

È un Ultimo farmaco che si prova ad aggiungere in aggiunta a inibizione delle comt

AMANTADINA

Antivirale per l' influenza A. inibitore trascrittasi virale. Non si capisce bene a cosa serva.

Ma:

- Altera il rilascio e reuptake di dopamina
- È anticolinergico
- Attivo su recettori NMDA

Si usa nelle fasi iniziali del Parkinson senza effetti collaterali.

Probabilmente buona parte della sua attività è legata all' attività anticolinergica.

ANTIMUSCARINICI

Ultimo strumento di controllo….ma lo fa la prossima lezioneJ

Lezione di Farmacologia (sem2) del 7/5/2013 (1)

07/05/2013

Sbobinatore: Pozzer Nicola

Revisore : Caravati Andrea

Professore: Fumagalli

Continuiamo la trattazione dei farmaci interessanti il controllo del movimento e implicati nel Parkinson con la classe del **sistema muscarinico,** la cui modulazione è implicata in varie malattie malattie.Parlando del sistema muscarinico è immediato pensare al nervo vago che ricordiamo avere un neurone pre-gangliare molto lungo ed un post-gangliare intramurale che rilascia acetilcolina.

Proprieta farmacologiche della stimolazione muscarinica *(slide 31 lez.15*)

Sistema cardiovascolare

- Vasodilatazione generalizzata, mediata da recettore M3 endoteliale che induce produzione NO
    - Bradicardia (aumenta permeabilità K via M2-operated K channel)
    - Riduzione velocità di conduzione AV
    - Inotropismo negativo (atriale, perché innervazione ventricolare del parasimpatico è modestaM2)
    - Modulazione negativa del rilascio di catecolamine (da n. periferici e da midollare)

Tratto gastro-intestinale

- Aumento tono, ampiezza contrazioni, attività secretoria gastro-intestinale

Vescica

- Contrazione del muscolo detrusore, aumento della pressione di svuotamento e peristalsi ureterale

Il sistema muscarinico però non è solo periferico, è molto espresso anche a livello del SNC, specialmente a livello dei nuclei della base ed implicato nella perdita di memoria e nella malattia dell'Alzheimer (*che non tratteremo*) in cui c'è una prima fase che è la might cognitive impediment che è una perdita dei neuroni colinergici.

Recettori muscarinici ne sono stati rappresentati di diversi (*5, vedi tabella slide 32*), il **tipo M1** rappresentato a livello della corteccia dell'ippocampo e coinvolto nei processi della memorizzazione e nella patologia dell'Alzheimer; **la pirenzepina** è il farmaco d'elezione che caratterizza il recettore M1.

Gli Agonisti muscarinici *(slide 33)*

Esteri

- Metacolina, idrolizzata da parte di colinesterasi
- Carbacolo e betanecolo: non idrolizzati; betanecolo muscarinico (gastro-intest e urinario) mentre carbacolo è anche nicotinico

Alcaloidi naturali

- Pilocarpina, nuscarina, arecolina; Utili in laboratorio ma solo pilocarpina (miotico e scialagogo) in clinica (2 litri sudore con 10 mg con suo utilizzo!!!)

Uso clinico

Disturbi gastrointestinali

- Betanecolo per il trattamento di distensione addominale postoperatoria, atonia gastrica o gastroparesi, megacolon congenito, ileo paralitico tossico.
- In gastroparesi o disturbi da reflusso esofageo, betanecolo è oggi sostituito da agenti pro cinetici ad azione antidopaminergica o da antagonisti serotoninergici

Disturbi vescicali

- Betanecolo in ritenzioni senza motivi meccanici (vescica neurogena, ipotonica, miogenica)
- Per aumentare contrazione di detrusore in pazienti spinolesi con riflesso vescicale intatto

Xerostomia (mancanza di salivazione)

- Pilocarpina per xerostomia di terapia radiante del collo; sindrome di Sjögren (autoimmune con compromissione funzioni salivare e lacrimale); gran sudorazione
- Cemivelina attiva su M3 di gh salivari e lacrimali

Uso oftalmologico

- Pilocarpina x glaucoma ad angolo aperto
- Azione miotica utile in glaucoma ad angolo chiuso

SNC

- Inizialmente utilizzati (M1) per ridurre deficit cognitivi in Alzheimer (M2 sono presinaptici inibitori), poche evidenze di efficacia.
- Agenti inotropi(migliorano la memoria) più usati sono agonisti per recettore glutammato

Tossicità e controindicazioni *(slide 36)*

- In pazienti con asma e BPCO per azione broncocostrittiva e aumento secrezioni
- Ipertiroidismo: pazienti possono sviluppare aritmie
- Angina e patologie coronariche: l’abbassamento di pressione arteriosa possono ridurre perfusione coronarica
- Sudorazione
- Salivazione
- Motilità e secrezioni gastrointestinali
- Avvelenamento(non raro) causa: salivazione, lacrimazione, nausea, vomito, mal di testa, disturbi visivi, coliche addominali, diarrea, broncospasmo, bradicardia, ipotensione, shock

Molte di queste sostanze colinergiche sono presenti nei funghi, molte sono allucinogene come la amanita muscaria; lo psilocibe causa disturbi gastrointestinali ed epatotossicità, l'**amanita falloide** dovuta a amatossine: octaciclopeptidi che inibiscono RNA polimerasi II → morte cellulare fegato, rene, gastrointestinale. No antidoti efficaci

Farmaci antagonisti muscarinici

Alcaloidi naturali e derivati semisintetici: Atropina, Scopolamina

Composti sintetici antagonisti: Homatropina, tropicamide,metilatropina, ipratropio, tiotropio

A selettività recettoriale: pirenzepina e tolterodina .

L'azione antimuscarinica a livello del SNC causa fase di veglia ed eccitazione a cui segue una fase di depressione, la sintomatologia periferica agisce anche sul sistema simpatico perché la stimolazione pre-sinaptica utilizza acetilcolina. L'atropina(antagonista muscarinico) ha un effetto che varia a seconda della dose: inizialmente depressione secrezione bronchiale, salivare, sudorifera segue midriasi, inibito accomodamento da vicino, aumento frequenza cardiaca, a dosi più alte blocco controllo parasimpatico di vescica e tratto gastrointestinale fino ad inibizione secrezione e motilità gastrica

Proprietà farmacologiche atropina e alcaloidi (*slide 39*)

SNC

- Atropina a basse dosi dà solo lieve eccitazione vagale; poi eccitazione con irritabilità, disorientamento allucinazioni o delirio; poi depressione con paralisi, arresto respiratorio e coma
- Scopolamina a basse dosi: depressione e sonnolenza, amnesia, sonno senza sogni (riduzione REM), euforia; attività inibizione centro vomito(antiemetico), attività extrapiramidali (usati in terapia Parkinson)

SNPA

- Attività di blocco gangliare con recettore M1 come la pirenzepina che è attiva su neuroni intramurali, non su cellule gastriche
- Potenzia rilascio diversi neurotrasmettitori (recettori M presinaptici inibitori)

Occhio

- Midriasi e cicloplegia
- Possono far precipitare glaucoma

Sistema cardiovascolare

- Teoricamente tachicardia e vasocostrizione; ma in pratica situazione mista per riflessi compensatori per cui inizialmente si ha anche bradicardia (effetto M1) poi segue tachicardia
- Bradicardia a dosi più alte per effetto M2; effetti forti in giovane ma assenti in bambino e anziano
- Pochi effetti vagali
- Flush(vampata Ndr) atropinico

Tratto respiratorio

- M1 in gangli e M3 in muscolatura liscia e ghiandole
- Inibizione secrezioni (utilizzato in preanestesia)
- Inibizione broncospasmo da agenti pro infiammatori

Vie Urinarie

- M1, M2 e M3 presenti e causano inibizione diuresi

Tratto gastrointestinale

- Atropina inibisce motilità e secrezione tratto gastrointestinale ma non blocca completamente effetti di innervazione parasimpatica

Vie biliari : quasi insensibili ad attività antispastica (meglio nitrati)

Sudorazione e temperatura corporea : pelle secca e asciutta; aumento della temperatura

Gli **antimuscarinici sintetici e semisintetici** interessanti per il ruolo di broncodilatatori, <u>infatti si è notato che nelle patologie asmatiche c'è un'ipertono vagale</u>, soprattutto perché a differenza dell'atropina non interessano la motilità ciliare. I più diffusi sono <u>ossitroprio, tiotropio</u> (broncoselettivi M1 e M2) che però hanno un ruolo più efficace nella BPCO.

Agenti muscarinici selettivi sono **Pirenzepina** con affinità M1=M4>M2>M3,utilizzata nell'ulcera peptica per azione su gangli; poi **Tripitamina** utile per controllo bradicardia colinergica; darifenacina in trial per vescica iperreattiva

Uso clinico degli antagonisti muscarinici :

Ulcera gastrica ed attività "antispastica"

Oculistica per midriasi per esame del fondo, terapia iridocicliti e cheratiti

Tratto respiratorio

- Atropina usata anche per riniti da fieno: dubbia efficacia ma effetti di antiistaminici probabilmente sono legati ad attività antimuscarinica
- Ipratropio e tiotropio per broncospasmo e non alterano attività ciliare; meglio in BPCO che asma

Mal di moto usata la scopolamina anche se è meglio come profilassi che cura

Avvelenamenti da anticolinesterasici e funghi

Utili nel trattamento del Parkinson precoce con o senza trattamento dopaminomimetico

Il professore non dice niente sull'Alzheimer perché non esite una terapia per questa malattia, ci sono tanti tentativi come farmaci agonisti muscarinici e soprattutto anticolinesterasici che sono sempre usati nei casi di Alzheimer precoce e nei deficit cognitivi (sebbene la base non è molto chiara). L'uso di questi farmaci è più dovuto alla massiccia perdita iniziale di neuroni anche se sono coinvolti molti tipi di neuroni…

Lezione Farmacologia Infiammazione

FARMACI DELL'INFIAMMAZIONE

Questo tipo di farmacologia sull'interferenza dei sistemi di comunicazione locale che sono normalmente funzionanti, essi si basano sugli autacoidi.

Autacoidi : sostanze liberate da una cellule nell'ambiente extracellulare e che interagiscono recettori presenti sulla stessa cellula e/o su cellule nelle immediate vicinanze. Questa è una definizione di funzione, possono essere di varia natura: peptidico, lipidco etc.

Autacoidi lipidici

- Eicosanoidi: prostaglandine, prostacicline, trombossani, leucotrieni; ampia distribuzione e presenza
- Fosfolipidi modificati: PAF; produzione limitata a leucociti, piastrine e cellule endoteliali

Eicosanoidi *(slide 2)*

Chiamati così perché derivano da acidi grassi essenziali a 20 atomi di C con 1-5 doppi legami, nell'uomo quelli con 4 legami. Il composto principale è l'acido arachidonico. Esso è componente della membrana cellulare esterificato in posizione 2 del glicerolo di 3 principali fosfolipidi di membrana: fosfatidilinositolo, fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina. Sintetizzato da acido linoleico della dieta o assorbito tale e quale, è esterificato nelle LDL può essere utilizzato da alcuni tipi cellulari per la sintesi degli eicosanoidi oppure essere metabolizzato a formare iso-eicosanoidi in seguito all'esposizione ad agenti ossidanti.

LIBERAZIONE DELL'ACIDO ARACHIDONICO DAI FOSFOLIPIDI DI MEMBRANA

1) Nella maggior parte dei casi, stimoli fisiologici su recettori accoppiati a proteine G che attivano le fosfolipasi (A2, C e D)

2) In alcuni casi, stimoli fisiologici che attivano PLC o producono aumenti della [Ca2+]i che possono attivare le fosfolipasi

3) Rilascio di acido arachidonico esterificato da LDL

4) Stimoli fisici come shear stress e ischemia

LE FOSFOLIPASI CHE LIBERANO ACIDO ARACHIDONICO

- FOSFOLIPASI A2 idrolizza legame esterico sn-2 della fosfatidilcolina e libera AA; è la via maggioritaria in quasi tutti i tessuti;

  2 isoforme:

ü Secreta extracellulare di 14 kD: prodotta da cellule infiammatorie stimolate da citochine; attiva sulla stessa cellula che l'ha secreta e su contigue, Attività regolata da annessine (lipocortine) la cui espressione è sotto controllo di recettore glucocorticoidi

ü Citoplasmatica di 85 kD, selettiva per acido arachidonico; traslocata alla membrana da aumenti della [Ca2+]i; non inibita dalla lipocortina

- FOSFOLIPASI C forma inositolo e 1,2-diacilglicerolo da cui origina AA per azione di di- e mono-gliceride lipasi; in piastrine attivate da trombina, >50% AA liberato via PLC

- FOSFOLIPASI D inizia cascata di eventi a partire da fosfatidiletanolamina, non si conosce molto

-

-

VIE METABOLICHE DELL'ACIDO ARACHIDONICO (legge *slide5*)

CICLO DELLA PGH SINTASI (O COX)

Unica proteina dotata di due attività enzimatiche:

-ciclo-ossigenasica che porta a PGG2

-perossidasica che riduce PGG2 a PGH2

Localizzazione prevalente in RE con poroper acido arachidonico rivolto verso lume interno di reticolo**. FANS competono con substrato per legame a sito di ancoraggio con blocco dell'ossigenazione a PGG2 quindi niente azione su attività perossidasica.**

COX-1: Controlla la sua stessa espressione genica e va incontro ad inattivazione suicida per cui si dice che è costitutiva, ha un'ampia distribuzione in tessuti, bloccata da FANS in modo reversibile (ibuprofen, piroxecam, sulindac) o irreversibile (aspirina acetila Ser-529 che provoca un ingombro sterico)

COX-2: presente in cervello, testicoli, prostata e rene; mRNA diventa misurabile (inducibile) in monociti, fibroblasti e cellule endoteliali stimolati da IL-1, LPS, PDGF; essendo inducibile è

maggiormente responsabile di edema, vasodilatazione e algesia indotte in processi infiammatori. Bloccata da FANS e, in alcuni tipi cellulari, da glucocorticoidi.

COX-3:

Espresso in cervello e cuore per splicing differenziale di COX-1, non è chiaro se proteina è attiva in uomo, è espresso mRNA ma non è chiaro se la proteina riesca a nascere.

I farmaci che vedremo sono suddivisi in 3 classi sulla base del meccanismo d'azione, sono (*vedi slide 8*)

1. **Classe I,** meccanismo competitivo semplice, comprendono ibuprofene, piroxicam, acido mefenamico (si attaccano e si staccano)
2. **Classe II:** meccanismo competitivo tempo-dipendente, lentamente reversibile, in cui entrano nel canale e più ci rimangono più a lungo ci rimangono; sono indometacina, flurbiprofene e farmaci con all'inizio "cox" come coxib che sono inibitori della COX2

1. **Classe III:** meccanismo competitivo tempo-dipendente, irreversibile. L'unico FANS noto è l'acido acetilsalicilico che si lega inizialmente a bassa affinità ad Arg 120 poi acetila (legame irreversibile) serina 529/516 (COX-2/COX-1)

L'acido arachidonico, liberato dalla ciclossigenasi dalla membrana, entra nell'enzima e ne esce come PGH2 e viene convertita da una serie di enzimi in vari composti (*slide 10*); gli enzimi sono:

- **Trombossano-sintasi A_2 (TXA_2)** Emoproteina di membrana CYP5(citocromo) abbondante in piastrine, leucociti, milza, polmoni, fegato. Espressine inducibile da cortisonici, catalizza la conversione della PGH2 a trombossano A2 (TXA2) con inattivazione "suicida" irreversibile. Inibita selettivamente da composti analoghi all'imidazolo,
- **Prostaglandina F-sintasi t**rasforma PGH2 in prostaglandina F2α (PGF2 α)
- **Prostaglandina I-sintasi** genera prostaciclina (PGI2), ad attività anti-aggregante e vasodilatatrice, è anch'essa una citocromo (CYP8) con inattivazione "suicida",

PGI2 prodotta dall'endotelio vascolare è importante mediatore ateroprotettivo e anti-trombotico

- **Prostaglandina D-sintasi**
- **Prostaglandina E-sintasi**

(il professore va veloce nel trattare questi enzimi perché li considera già appresi dal corso di patologia Ndr.)

VIA DELLA 5-LIPOSSIGENASI

Altra via dell'acido arachidonico, l'enzima lo ottiene tramite il suo trasportatore FLAP, la lipossigenasi porta alla sintesi dell'**acido 5-idroperossi-eicosatetraenoico (5-HEPE)** che poi diventa **Leucotriene A** poi trasformato in **Leucotriene B o C** (*slide 14*) che sono potenti chemiotattici e bronco costrittori, **i veri mediatori della risposta asmatica.**

Presenti soprattutto nei globuli bianchi, insensibili ai FANS, mentre sono sensibili a composti redox, ad composti capaci di interagire con il ferro all'interno dell'enzima, inibitori della FLAP.

Nei pazienti asmatici si sconsiglia a volte di non utilizzare FANS perché il legame alla COX dell'aspirina per esempio impedirebbe l'utilizzo di AA che sarebbe quindi utilizzato da questa via la quale produce probabilmente i principali mediatori della risposta asmatica. Quindi l'uso di un antinfiammatorio nell'asma aggrava ulteriormente quest'ultima. Tipico esempio è che ai bambini si dice di dare il paracetamolo piuttosto che l'aspirina

VIA DELLA 12- E 15-LIPOSSIGENASI

Convertono l'acido arachidonico in 12- e 15-HPETE, rispettivamente; gli idroperossi-acidi vengono poi trasformati non enzimaticamente nei rispettivi idrossiacidi. Hanno attività chemiotattica nei confronti dei neutrofili.

La sintesi di prostaciclina può derivare dalla cooperazione cellulare delle piastrine con le cellule endoteliali ed i linfociti, infatti LTA4 prodotto dai PMN può essere da cellule endoteliali e piastrine e trasformarlo in LTC4 tramite l'azione di una loro glutatione-transferasi.

ATTIVITA' BIOLOGICHE DEI PRINCIPALI PROSTANOIDI (*legge pari pari la tabella slide22*)

Le prostaglandine si chiamano tali perché negli anni ’50 si è visto che preparati di utero umano si contraevano quando esposti al seme che poi purificato si è visto essere parte del secreto della prostata, da cui il nome prostaglandina

Tutte queste sostanze interagiscono con dei recettori che sono G-protein associated receptor, suddivisi in 5 classi (FP, IP, EP, TP, DP).

Lezione di Farmacologia (sem2) del 13/5/2013 (1)

LEZIONE DI FARMACOLOGIA DEL 13/05/2013

PROF. FUMAGALLI

Sbobinatore: Selene Faustini

Revisore: Alessandro Gavras

(Le slides nominate fanno riferimento alla lezione “Farmacologia infiammazione”)

AUTACOIDI

Si parlerà ora di una serie di autacoidi importanti nei processi infiammatori e che vedremo anche essere importanti come strumenti farmacologici.

(slide 24)

I recettori per i derivati della cascata dell'acido arachidonico sono tutti caratterizzati da questa sigla “P”, la lettera invece indica l'autacoide a cui si fa riferimento, quindi sono suddivisibili in base alla funzione esercitata dal relativo ligando.

(slide 25)

Si possono chiamare rilassante o contratturante, di tipo 1 o tipo 2 o inibitorio proprio per la loro funzione di essere non i mediatori dell'infiammazione, ma di essere autacoidi, cioè sostanze che servono per il normale funzionamento del tessuto; per esempio a livello vascolare abbiamo una serie di prostaglandine che hanno un significato di vasodilatazione, mentre altre di vasocostrizione, il tutto ovviamente è legato a specifici accoppiamenti di proteine al loro specifico recettore.

Questo è utile per comprendere che cosa la singola citochina fa, ma andremo a vedere meglio nel dettaglio dopo.

(slide 29)

Per esempio i recettori per il trombossano (TXA2) sono mediatori dell'attivazione piastrinica come principale funzione ma anche in altri tessuti hanno una propria azione sull'attività della muscolatura liscia, regolano il funzionamento della filtrazione glomerulare.

Vi è presenza di agonisti o antagonisti (nel caso del trombossano è ovvio pensare che sia più interessante un antagonista), ma sono i pochi casi già presenti in commercio, nella maggior parte si tratta di composti in fase di sperimentazione avanzata di tipo clinico.

Prima di passare ai FANS (cioè ai farmaci antiinfiammatori non steroidei) come strumento applicativo terapeutico dei concetti che abbiamo elaborato con questa serie di autacoidi, vediamo di fare una carrellata sistemica di che cosa essi parlano. Questo ci consente di prevedere qual è l'effetto dei farmaci antiinfiammatori non steroidei.

(slide 32-33)

Eicosanoidi endogeni: funzioni fisiologiche e processi patologici

- **Piastrine**

Il trombossano è un potente attivatore dell'aggregazione piastrinica, è rilasciato dalle piastrine quando esse aderiscono, le piastrine hanno anche un'attività di secrezione di composti al di là del rilascio di autacoidi, le piastrine contengono fondamentalmente anche l'enzima di conversione da PGH a TXA2 e quindi non è necessario che siano loro a liberare l'acido arachidonico, l'acido

arachidonico infatti è già convertito e può anche arrivarvi da qualche altro componente cellulare che c'è nei paraggi.

Le piastrine sono anche dotate di un recettore per le prostacicline che interferisce con la loro applicazione, quindi sono sotto un doppio influsso, un doppio controllo inibitorio da parte delle prostacicline, attivatorio da parte del trombossano.

- **Riproduzione e parto**

Un ruolo importante da parte delle prostaglandine è sulla riproduzione, sul parto; le concentrazioni di prostaglandine cambiano durante il ciclo, in linea di massima sono responsabili della contrazione uterina e della sensibilizzazione dolorifica sia uterina sia gastrointestinale, ne aumenta la produzione in gravidanza e sono molto alte in travaglio; quale sia il loro significato non è chiaro.

I FANS aumentano l'inibizione della sintesi di questi mediatori, aumentano la durata della gestazione, allungano il travaglio e sono utilizzati per interrompere minacce.

La PGF2 è soprattutto usata per sincronizzare l'estro negli animali da allevamento che hanno tutti fecondazione artificiale.

- **Muscolatura liscia vascolare e polmonare**

Prostacicline e PGE sono vasodilatatorie; PGF è vasocostrittoria; mentre le prostaglandine hanno poco significato nella contrazione e nel tono della muscolatura bronchiale, i leucotrieni sono i principali mediatori della broncocostrizione indotta da infiammazione nei fenomeni allergici.

- **Rene**

Nel rene un ruolo importante è giocato dal sistema degli autacoidi perchè sono mediatori nel colloquio che esiste tra la macula densa e il tratto iuxtaglomerulare ed inoltre controllano lo stato del mesangio e quindi l'estensione dei podociti per chiudere il filtro e anche il flusso vascolare del glomerulo ed hanno anche un ruolo importante nel wash-out della midollare.

- **Infiammazione ed immunità**

Nel corso del fenomeno infiammatorio c'è rilascio continuo di prostaglandine e leucotrieni che giustifica l'effetto antiinfiammatorio prodotto da molti dei FANS che inibiscono la sintesi di queste sostanze. Bisogna però dire che alcune di queste prostaglandine hanno un significato flogistico, sul dolore ecc., ma gli effetti antiinfiammatori che si ritengono dovuti alle prostaglandine non sono necessariamente ed esclusivamente legati alle prostaglandine, per esempio alcuni dei FANS hanno una buona attività antiinfiammatoria pur non avendo una grande capacità di inibizione della sintesi delle prostaglandine, quindi l'infiammazione non è soltanto un gioco di prostaglandine e il meccanismo d'azione dei FANS non si limita all'inibizione della sintesi di prostaglandine.

- **Sviluppo dei tumori**

E' stata trovata una certa associazione tra sintesi di prostaglandine (PGE2 soprattutto) e tumore del colon con la proposta di una prevenzione sistemica fatta con basse dosi di aspirina.

(slide 34-35)

Uso terapeutico degli analoghi degli eicosanoidi

- **Aborto terapeutico**

Gli analoghi degli eicosanoidi sono usati per aborto terapeutico, inizialmente si era provato a farne uso come anticoncezionale, in realtà è poco valido, il grado di copertura che dà è molto basso.

La PGE e la PGF sono molto usate per indurre dilatazione a termine nel caso in cui la dilatazione della cervice non raggiunga i 9-10 cm come dovrebbe raggiungere.

- **Protezione gastrica**

E' legata al fatto che molti dei FANS provocano disturbi gastrointestinali e quindi si compensa la mancanza di prostaglandine con degli analoghi.

Il misoprostolo è utilizzato sull'ulcera indotta da FANS e ha un'efficacia simile a quella della Ranitidina, viene usato come citoprotettore, come effetto può dare diarrea.

- **Impotenza**

Nell'impotenza PGE1 è usata per iniezione intracavernosa, il suo uso non è molto gradito quindi i pazienti vanno più sull'uso di inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5, però in alcuni pazienti con problemi di intolleranza o cardiovascolari che non consentono l'utilizzo degli inibitori delle fosfodiesterasi questa è in questo momento l'alternativa.

- **Pervietà del dotto arterioso**

Il dotto arterioso è sensibile alle PGE2, per cui nel caso in cui rimanga aperto troppo a lungo e ci voglia una chiusura questo è uno strumento utile.

- **Ipertensione polmonare primaria**

Nell'ipertensione polmonare più che per evitare il trapianto viene utilizzato in pazienti in attesa per prolungare la possibilità di sopravvivenza.

(da qui in poi le slides nominate fanno riferimento alla lezione "FANS")

FANS

I FANS sono il lato applicativo farmacoterapeutico di tutto quello che è stato detto finora, però ha tutta una serie di implicazioni e una serie di effetti per cui la trattazione dei fans è roba banale ma concettualmente da conoscere.

(slide 2)

Innanzitutto è da ricordare che i FANS sono prescrivibili a carico del SSN quindi sono farmaci considerati utili in terapie specifiche in queste 4 situazioni:

- osteoartrosi (con dolore o a base infiammatoria)
- controllo del dolore neoplastico
- attacco acuto di gotta
- artropatie su base connettivitica (infiammazione dei tessuti connettivali)

Questi e non tutti i composti sono a carico del SSN con rimborso per l'acquisto del farmaco.

Alcuni dati sul consumo di FANS

I FANS non sono soltanto farmaci rimborsati dal SSN, ma sono anche farmaci da banco e quindi comprabili in buona parte senza ricetta da parte del paziente e utilizzati al bisogno, per cui l'unico controllo apparente è la data di scadenza della confezione.

Questo fa sì che ci sia un uso di FANS molto abbondante, il 20-30% delle persone anziane consuma abitualmente FANS. Negli USA in cui la prescrizione è fatta dal medico, ma ci sono anche i supermercati che li vendono senza bisogno di farmacista, ci sono circa 100 milioni di prescrizioni

l'anno (anno 2000) a cui si aggiunge il libero mercato, con una spesa OTC (over the counter, “sopra il banco”) di circa 3 miliardi di dollari l'anno.

10-20 milioni sono i consumatori abituali, la maggior parte anziani. La spesa farmaceutica è di 800 milioni di euro (nel 2002, adesso è aumentata), il FANS più prescritti sono nimesulide con rofecoxib (selettivo delle cicloossigenasi di tipo 2) e voltaren; aulin e voltaren sono i due FANS più utilizzati.

(slide 4)

Per quanto riguarda la prescrizione di FANS in Italia si può notare che dal 2001 al 2007 c'è stata una lieve riduzione, ma non eccessiva.

La spesa farmaceutica in Italia è aumentata ma non grandiosamente, è aumentata al di sotto del livello di inflazione, quello che è veramente cambiato è la tipologia di aumento, nel senso che negli ultimi 10 anni è diventata una spesa tremenda quella per i farmaci antineoplastici. Per la terapia antineoplastica si viaggia ormai dai 30 ai 50 mila euro annui per paziente, il che solleva grossi problemi di sostenibilità e quindi anche problemi di tipo etico che sarà il caso di affrontare un momento o l'altro.

Classificazione dei FANS

I FANS vengono classificati in diversi modi *(slide 5)*, la più semplice è la classificazione chimica:

- salicilati
- derivati dell'acido acetico o analoghi
- derivati dell'acido propionico
- inibitori COX-2
- inibitori dell'acido enolico
- altri

E' possibile anche una classificazione in base alla selettività COX-1/COX-2 *(slide 5)* sono di più quelli selettivi verso COX-2 (quelli con la sigla finale -oxib), altri tipo ibuprofene, esempio rispetto all'indometacina, sono molto più equi nell'inibizione dell'uno o dell'altro.

Un altro modo per classificarli è in funzione della potenza.

Sicuramente dal punto di vista pratico la cosa che più serve per inquadrare la sintomatologia primaria e gli effetti tossici (più che gli effetti terapeutici) è la distinzione di selettività per COX-1 e COX-2, vedremo i vari -coxib situati in area di affinità maggiore per la COX-2 e altri al contrario,

l'aspirina è un inibitore di entrambi, ma altri, come l'indometacina, sono più selettivi per la COX-1 che non per la COX-2.

Effetti dei FANS

Gli effetti dei FANS sono:

- **ANALGESICO**
- **ANTIPIRETICO**
- **ANTIINFIAMMATORIO**

Effetto antiinfiammatorio

Perchè antiinfiammatorio?

L'attività antiinfiammatoria è legata alla ridotta produzione di derivati della COX, da tener conto che i derivati dell'acido arachidonico non sono gli unici messaggeri coinvolti nel processo infiammatorio, quindi non è che i FANS devono essere considerati "i pompieri che spengono automaticamente qualunque processo infiammatorio", perchè ci sono altri mediatori dell'infiammazione sul quale il sistema degli autacoidi lipidici non ha nulla a che fare e quindi su cui le COX non hanno nulla che fare.

L'istamina è sicuramente una delle sostanze più coinvolte in alcuni tipi di infiammazione e in alcune risposte; soprattutto la risposta vascolare immediata è molto sensibile all'istamina, da qui deriva il cheratismo (ed altro) e si può vedere quanto uno è predisposto ad una reazione vascolare.

(slide 8)

Sono indicati alcuni effetti dei diversi mediatori sui quali possiamo intervenire farmacologicamente con gli autacoidi lipidici di cui parliamo; sicuramente c'è molta enfasi ingiusta sul discorso dell'istamina nel senso che i cosiddetti farmaci antiistaminici, essendo degli antagonisti competitivi dell'istamina sul recettore, dovrebbero avere una spiccata attività antiinfiammatoria, cosa che invece non hanno nel modo più totale e ciò dimostra non che l'istamina non c'entra niente ma che l'istamina e il controllo della sua risposta costituiscono solo una piccola parte del processo infiammatorio.

Meccanismi alternativi degli effetti antiinfiammatori

Vi sono anche meccanismi legati al funzionamento dei FANS che giustificano l'attività antiinfiammatoria anche indipendentemente dal meccanismo principale d'azione. Si è visto che la COX-2 bloccata produce idroperossidi che vanno incontro a metabolismo transcellulare da parte della lipoossigenasi e si forma questo strano composto "epilipoxina-A4" che è un potente

antiinfiammatorio *(slide 10)*, quindi in questo modo il blocco della COX-2 produce un effetto antiinfiammatorio non tanto perchè si è inibita la sintesi delle prostaglandine, prostacicline, trombossano e via dicendo, ma perchè si è prodotto qualcos'altro.

Soprattutto per dosi più elevate, e probabilmente più per l'azione del salicilato che non dell'acetilsalicilato, l'aspirina (e sicuramente non è la sola) ha una forte attività inibitoria o interferisce pesantemente sul sistema NF-kB, (nuclear factor della catena k dei linfociti B), in realtà è un fattore di trascrizione modulato da tanti eventi importante sia nel sistema nervoso, sia nel sistema immunitario, ma anche in altri. Nel sistema immunitario è stato scoperto come fattore di regolazione della sintesi di alcune parti delle immunoglobuline, ma in realtà è un fattore di trascrizione coinvolto in diversi processi di differenziamento e di proliferazione di cellule del sistema immunitario, per cui a dosi elevate l'attività dell'aspirina e di altri FANS non è esclusivamente limitata al blocco della sintesi dei mediatori lipidici, ma diventa anche un'azione "immunosoppressoria", è un qualcosa che si è visto a posteriori; il trattamento di malattie osteoarticolari pesanti, in particolare l'artrite reumatoide, si fa sostanzialmente con dosaggi elevati di FANS, l'ipotesi iniziale era che il dosaggio elevato fosse necessario anche perchè sono elevate la sintomatologia dolorifica e la sintomatologia infiammatoria, ma poi in realtà si è visto che il dosaggio elevato consente una riduzione dell'indice immunitario della patologia, quindi avremo un significato che non è più soltanto del controllo sintomatologico, ma interviene anche sul processo di immunitario.

<u>Effetto analgesico</u>

L'azione analgesica dei FANS è sostanzialmente un'azione periferica ed è utilizzabile su dolori associati ad infiammazione oppure dolori lievi. Spesso l'utilizzo classico è nel dolore infiammatorio o traumatico, la slogatura di caviglia, piuttosto che la botta al ginocchio o il mal di denti; l'importanza è legata anche al fatto che i classici neuromodulatori dell'infiammazione agiscono inducendo la produzione di prostaglandine e quindi l'inibizione della loro sintesi blocca uno dei fenomeni algici fondamentali dell'infiammazione, l'effetto è periferico, le prostaglandine sensibilizzano i recettori dolorifici e hanno anche un'attività di variazione della soglia in risposta all'attività delle fibre C, che sono quelle che conducono le stimolazioni dolorifiche.

Il paracetamolo (acetaminofene) è l'analgesico per eccellenza perchè non è antiinfiammatorio, la tachipirina sui prontuari farmaceutici non è classificata tra i farmaci antiinfiammatori, si trova classificata tra i farmaci analgesici perchè ha la caratteristica di non essere capace di interagire su alcuni processi fisiologici infiammatori; la motivazione non è molto chiara, ci sono due ipotesi, la prevalente *(riportata nella slide 11)* è quella che dice che la capacità di inibizione di legame dell'acetaminofene alla COX si riduce notevolmente in presenza di perossidi, quindi con tutti i leucociti che ci sono in un fenomeno infiammatorio si può ben comprendere che c'è acqua ossigenata in gran quantità e quindi non viene legata la COX; però c'è anche un'altra ipotesi che nell'uomo ha difficoltà ad essere provata ed è che sia più selettivo sulla COX-3 che è la forma di cicloossigenasi presente nel sistema nervoso centrale degli animali, per cui si ritiene che la maggiore capacità di produrre effetti di origine neurogena (e quindi analgesico ed antipiretico) sia legata ad una migliore selettività verso questa terza isoforma della COX; il problema è che nell'uomo c'è il gene ma non si è ancora trovata la proteina quindi non si è neanche sicuri se effettivamente ciò succeda o meno.

Effetto antipiretico

Attività antipiretica vuol dire che i FANS promuovono il resetting verso la normalità (quindi se uno non ha la febbre non è che prendendo l'aspirina si congela), agiscono soprattutto nel fare il resetting su quelle forme di iperpiresi che sono legate alla produzione di interferone, di interleuchina, cioè quei meccanismi di attivazione dell'area preottica che sono mediati da fenomeni “di difesa”; in altre parole se uno si mette a correre la temperatura sale perchè con l'esercizio fisico la temperatura cambia, ma questo aumento di temperatura non è sensibile ai FANS, invece è sensibile ad essi l'aumento di temperatura da infezione batterica, infezione virale ecc..

Come si esercita l'effetto di abbassamento della temperatura?

La temperatura è un equilibrio tra la generazione del calore e l'eliminazione del calore. Nella febbre settica i sintomi iniziali classici sono il tremore e il senso di freddo (estremità fredde), quindi si riduce la termodispersione (pelle bianca, pallore per la febbre, sensazione di freddo) in periferia e si hanno brividi, cioè i muscoli si contraggono per generare calore. Cosa fa l'organismo normalmente per termodisperdere? Vasodilatazione e soprattutto sudorazione, quando siamo al caldo (al sole) sudiamo perchè facciamo termodispersione. I FANS agiscono soprattutto sulla termodispersione, *(il professore fa un esempio, NdR)* probabilmente avrete notato anche voi che, quando avevate la febbre e avete preso l'aspirina, vi siete risvegliati il giorno dopo senza febbre ma in un bagno di sudore, è tipico, la perdita della febbre è accompagnata da sudorazione profusa più che da vasodilatazione, quindi è soprattutto termodispersione.

Effetto antitrombotico/antiaggregante

L'attività antitrombotica è il quarto effetto con significato medico dei FANS, dopo gli effetti analgesico, antipiretico ed antiinfiammatorio. Questo quarto effetto è il valico tra l'effetto terapeutico e l'effetto tossico, perchè il fatto che prendendo un FANS si abbia poi sanguinamento dalle gengive o da qualche altra parte, per alcuni ha un significato terapeutico, per altri no, assolutamente, anzi è visto come un fatto tossico.

Perchè si esercita questo effetto che è un effetto fondamentalmente di riduzione dell'aggregazione piastrinica e non della coagulazione?

Si esercita per gli effetti visti prima del trombossano sull'attivazione del processo piastrinico; in assenza di trombossano l'attivazione piastrinica è molto ridotta e quindi si esercita un effetto antiaggregante. Abbiamo visto prima che ci sono di mezzo anche le prostacicline che di per sè hanno un effetto antiaggregante, quindi se io inibisco la produzione dell'antiaggregante dovrei attivare l'aggregazione. La realtà è che ci si trova in mezzo a questa situazione in cui ho inibito un fattore che induce aggregazione ma ho inibito anche un fattore che impedisce l'aggregazione. Che cosa succede poi alla fine? Quel che si dice un “evento erratico”, cioè un evento intrinsecamente dotato di errore, nel senso che nello stesso individuo a volte compare a volte non compare l'effetto di perdita di sangue, cioè di antiaggregazione, il che dal punto di vista tossico può essere poco

importante, ma dal punto di vista terapeutico invece non va bene perchè noi non possiamo accettare che una terapia sia efficace talvolta sì talvolta no.

Nel 70% degli individui che prendono FANS si manifesta una ridotta aggregazione piastrinica, se non visibile come sintomo, sicuramente misurabile (70% è un buon numero); però se noi vogliamo instaurare una terapia antiaggregante perchè il paziente ha avuto una patologia trombotica o perchè è a rischio di patologia trombotica, esempio perchè ha avuto un infarto cardiaco, un ictus, un'operazione, flebiti e via dicendo, e noi non vogliamo che faccia trombi, allora non possiamo accontentarci del 70% di successi, ma dobbiamo arrivare quanto più possibile vicini al 100%.

Per fare questo si devono fare alcune considerazioni su come funziona l'aggregazione piastrinica nel suo complesso. Se vi ricordate l'aggregazione piastrinica è potenziata dal trombossano, il trombossano è ciò che viene prodotto dopo conversione della PGH *(prodotta a sua volta dalla cicloossigenasi, NdR)* da parte di un enzima specifico *(trombossano sintasi, NdR)*; molti di questi enzimi sono "suicidi", quindi funzionano una volta e poi non funzionano più, l'inibizione che noi possiamo fare della cicloossigenasi, cioè di chi fornisce la PGH, può essere reversibile o irreversibile, a questo dobbiamo aggiungere un'altra informazione: le piastrine sono dei pezzettini, dei residui di citoplasma di un'altra cellula, il megacariocita, che frantuma il suo citoplasma e butta fuori le piastrine. Quindi le piastrine di per sè sono degli elementi del sangue funzionali, in grado di cambiare forma e dimensione, allungarsi, diventare stellati, contrarsi quando il trombo si deve restringere, però fondamentalmente incapaci di fare sintesi proteica perchè sono soltanto dei residui di citoplasma, non hanno nucleo, non hanno mRNA (se ce l'hanno ne hanno pochissimo), non hanno reticolo, non hanno nulla. Quindi si tratta di cellule a cui, se per caso si va a bloccarne la cicloossigenasi in modo irreversibile, essa resta bloccata per il resto della vita della cellula perchè lei non è più in grado di rifare l'enzima; suicida o non suicida che sia l'enzima, la cellula non è più in grado di ricostruirselo. Quindi se uso un inibitore specifico della cicloossigenasi, sulle piastrine faccio un blocco irreversibile dell'enzima, non rimpiazzabile, non c'è sintesi proteica che possa ricostruire l'enzima, quindi la durata del blocco per ogni singola piastrina è eterno, fintanto che lei vive. L'emivita delle piastrine è tra i 7 e i 10 giorni, quindi una "botta" di aspirina (inibitore irreversibile per eccellenza perchè ha l'acetato che gli consente di legarsi in modo irreversibile) significa un blocco vita natural durante delle piastrine; per ritornare ad avere una funzione piastrinica adeguata devono essere risintetizzate le piastrine, cioè bisogna aspettare altri 7 giorni. Per questo prevale l'effetto di inibizione nella popolazione normale.

C'è un'altra parte da considerare: le prostacicline. Le prostacicline sono prodotte dall'endotelio, l'endotelio è costituito da cellule in tutti i sensi della parola, dotate di nucleo, dotate di sintesi proteica, capaci di ricostruire l'enzima quando serve; quindi sia che sia inibito da un farmaco, sia che si sia suicidato perchè aveva fatto qualche sua azione, questo enzima si ricostruisce in continuazione nelle cellule endoteliali, quindi la durata del blocco della sintesi delle prostacicline, qualunque sia il tipo di farmaco che uso, dipende dalla farmacocinetica del farmaco, cioè io posso bloccare in modo irreversibile, ma, siccome l'emivita è di pochi minuti, la cellula sintetizza in continuazione, quindi io blocco, ma la cellula continua a sintetizzare, chiaro che fintantochè c'è il farmaco il nuovo enzima sintetizzato verrà anche lui bloccato. Per cui con una somministrazione classica di un FANS a dosi piene, in cui la copertura faramacocinetica prevede 6-7 ore di di dose

efficace, vuol dire che io ho per 6-7 e in alcuni casi anche per 24 ore un blocco anche della cicloossigenasi di tipo endoteliale.

Come posso fare a ridurre la probabilità che sia bloccata la cicloossigenasi lavorando con la farmacocinetica?

Mi basta ridurre il dosaggio. Cioè se io faccio un alto dosaggio ho una lunga copertura, se faccio un piccolo dosaggio ho una copertura più breve, arrivo in zona efficace ma ci rimango per poco perchè il dosaggio è molto basso. Allora se io uso un dosaggio basso di un farmaco irreversibile significa che io blocco irreversibilmente le piastrine fintantochè passano quei sette giorni in cui vengono sintetizzate nuove piastrine, ma blocco per soli pochi minuti la cicloossigenasi di tipo endoteliale. Quindi se si vuole avere una minor attività antitrombotica di significato terapeutico è importante usare un inibitore irreversibile (aspirina) a bassi dosaggi preferibilmente distanziati tra di loro, per questo si utilizza l'aspirinetta o cardioaspirina; invece dei classici 350 mg di aspirina sono 75 o 100 mg. Viene somministrata una volta al giorno o, a volte, anche una volta ogni due giorni, proprio perchè così si riduce al minimo l'inibizione sulle prostacicline, mentre l'effetto sul trombossano si mantiene elevato. Quindi si ha una terapia antitrombotica efficace con basse dosi di aspirina che blocca la cicloossigenasi endoteliale per poco tempo.

(Il professore precisa che l'aspirina è una modificazione sintetica dell'estratto di corteccia il quale aveva una quota acetilata ma molto ridotta, soprattutto veniva acetilata se si lasciava la corteccia a maturare per molto tempo perchè faceva aceto per i fatti suoi)

Effetti collaterali – tossicità da FANS

Gastrolesività

 è l'elemento cardine degli effetti collaterali dei FANS. Nello stomaco è abbondante la COX-1 che porta alla formazione di PGE2 che è responsabile di 3 eventi fondamentali:

- aumento della secrezione del muco
- regolazione del flusso ematico (aumento)
- riduzione della secrezione acida

L'aumento della secrezione di muco è fondamentale perchè lo stomaco è una sacca che contiene acido muriatico; considerando gli effetti che ha l'acido muriatico come mai non buca lo stomaco? Perchè lo stomaco libera acido cloridrico in concentrazione importante al punto da liquefare la bistecca, ma è rivestito sulla sua superficie da un muco molto denso, molto appiccicato all'epitelio stesso con enormi capacità tampone, quindi fa una barriera chimica e fisica all'acido cloridrico. La quantità, e in parte anche la composizione, sono sotto il controllo di prostaglandine.

Le prostaglandine hanno un'importanza notevole nel controllo del flusso ematico, si tratta di cellule che consumano molto ATP perchè devono eliminare protoni contro gradiente, li devono

immagazzinare e scambiare con potassio per cui consumano una gran quantità di ATP per la pompa protonica ma anche per la propria Na/K-ATPasi, quindi le necessità di apporto di ossigeno sono fondamentali e siccome a seconda della situazione funziona più una cellula piuttosto che un'altra, il fondo piuttosto che l'antro, la regolazione del flusso è importante, cioè non basta solo dire che devono arrivare 125ml di sangue al minuto per il flusso specifico dello stomaco, ma devono arrivare una quota di qui e una quota di là a seconda del tipo di cibo, a seconda di dove si è andato a ficcare l'osso del pollo che abbiamo trangugiato e via dicendo. Questo lo si vede molto bene per esempio quando si danno delle sostanze alimentari vasodilatatorie (alcool, peperoncino ecc.) che in linea di massima aiutano lo stomaco perchè aumentano l'afflusso totale di sangue, ma chi soffre di bruciore di stomaco sa bene che vino e peperoncino sono da prendere proprio nei momenti di massima gola perchè danno fastidio, proprio perchè alterano di pochissimo, ma quanto basta per mettere in difficoltà, alcune parti del tessuto gastrico.

L'acido cloridrico è poi secreto attraverso una serie di mediatori (recettori muscarinici, recettori per l'istamina) che compredono anche recettori per le prostaglandine, quindi le prostaglandine riducono la secrezione acida.

Quando prendo i FANS blocco le prostaglandine quindi riduco la secrezione del muco che mi serviva per proteggere lo stomaco, altero la fine irrorazione dello stomaco e aumento la secrezione di acido cloridrico, tant'è che l'aspirina in piccole dosi viene usata anche come digestivo, il "digestivo antonetto" era aspirina (c'era dentro anche altra roba ma fondamentalmente erano 70mg di aspirina, perchè aumenta la secrezione di acido cloridrico, accelera la digestione della bistecca, quindi aiuta a digerire).

Questi effetti sono legati alla COX-1 quindi i farmaci anti-COX-2 non interferendo con la COX-1 non hanno effetto gastrolesivo (in realtà in piccola parte ce l'hanno). Il problema compare dopo una settimana di trattamento sostenuto, chiaramente in presenza di ulcera gastrica compaiono anche prima, ma per prevenire problemi, si può compensare con terapia con misoprostolo o con tamponi o con anti-H2 o con inibitori della pompa protonica.

<u>Altri effetti collaterali legati alla produzione di prostaglandine:</u>

<u>Prolungamento gestazionale</u>

Può essere usato a scopo terapeutico; poco prima del parto c'è un forte aumento di PGE e PGF, quindi si può rallentare il delivery facendo trattamento con inibitori, è molto usato come blocco dei crampi in dismenorrea.

<u>Rene</u>

L'effetto principale, al di là di tutte le piccole variazioni, è la ritenzione idrica *(il professore fa l'esempio di quando si ha la febbre: si prende un'aspirina la sera prima di andare a dormire e ci si sveglia la mattina senza febbre ma con la faccia gonfia, effetto della ritenzione idrica che rimanendo in posizione orizzontale fa fermare i liquidi a livello della faccia, mentre rimanendo in posizione verticale li fa scendere a livello delle caviglie, inoltre più il sistema cardiovascolare non è quello del giovincello iperatletico più questi effetti di ritenzione idrica diventano manifesti; NdR).*

<u>Bronchi</u>

Nei bronchi se blocco la cicloossigenasi rimane acido arachidonico a disposizione, esso può essere convertito dagli altri sistemi di conversione dell'acido arachidonico. Nei bronchi il grande sistema di utilizzo dell'acido arachidonico non è la via delle prostaglandine, ma è la via dei leucotrieni, che sono potenti broncocostrittori, quindi l'assunzione di un FANS in un paziente asmatico non riduce lo stato infiammatorio, ma anzi, tendenzialmente lo peggiora, lo si vede soprattutto nei bambini in cui, se possibile, si cerca di evitare la somministrazione di FANS e quando c'è la febbre si cerca di correggerla con il paracetamolo e non con l'antiinfiammatorio.

<u>Fenomeni di intolleranza</u>

Compare in alcuni pazienti un fenomeno di intolleranza, che inizia come rinite, ma sono eventi rari.

<u>**Scelta tra FANS**</u>

Come si sceglie un FANS?

Fondamentalmente i vari FANS non sono diversi tra di loro, quindi come scelgo uno rispetto all'altro? In linea di massima non è un problema, dal lato pratico la scelta è empirica, ognuno fa la scelta che più ritiene adatta; c'è sicuramente una sensibilità individuale anche all'interno di una stessa classe.

Considerazione: scelgo un FANS in funzione della tollerabilità individuale che poco o nulla ha a che fare con il farmaco, può essere che uno quando vede da lontano la boccetta del voltaren già si sente il bruciore di stomaco e un altro che se ne mangia a cucchiaiate senza problemi, lo stesso individuo fa anni in terapia con un farmaco e poi ad un certo momento vengono fuori talmente tanti problemi, soprattutto dal punto di vista emorragico, che deve per forza passare ad un altro farmaco; quindi scelta empirica nel modo più totale.

La sindrome di Reye's, che è una reazione che comprende anche problemi di tipo neurologico piuttosto pesanti, è potenzialmente fatale ed è anche crociata con altri FANS, quindi questa è l'unica attenzione che bisogna fare; così come la gravidanza in cui è preferibile non utilizzare FANS; in realtà per nessuno dei FANS per ora è stato dimostrato effetto teratogenico, ma è comunque preferibile non utilizzarli e, se proprio bisogna, meglio utilizzare aspirina perchè è in commercio

dagli anni '20 per cui c'è un secolo di casistica alle spalle, gli altri magari sono in commercio da vent'anni e quindi la casistica è inferiore.

FANS e reazioni avverse

Le reazioni avverse rappresentano un capitolo non marginale della terapia, non devo arrivare al punto da non dover usare il farmaco e dire “soffri che ti fa bene”, il paziente deve essere curato e deve essere messo in condizione di fare una vita come lui ritiene di voler fare.

(tabella slide 17)

Però bisogna tenere conto delle reazioni avverse. Le reazioni avverse sono una cosa non indifferente, nella maggior parte sono reazioni di tipo gastrointestinale, rash cutanei e irritazioni che compaiono in discreta abbondanza, poi le altre sempre meno, ritenzione idrica, vie respiratorie, alterazione dell'aggregazione, problemi cardiovascolari e via dicendo.

(slides 18-19)

Effetti avversi sul tratto gastrointestinale

Sintomatologia:

Gastralgia e pirosi, bruciore allo stomaco, nausea vomito e diarrea, erosioni fino ad emorragia, esarcebazioni dell'ulcera peptica fino alla perforazione.

Tutti questi effetti possono portare a morte

Morti negli USA: la morte per tossicità da FANS è di poco inferiore a quella per AIDS e a quella per leucemia.

In UK su 65000 ricoverati ogni anno si hanno 12000 episodi di ulcera con 2000 morti per anno, che non sono dati marginali.

(slide 22)

Emorragie digestive superiori (EDS)

L'incidenza aumenta con l'età.

Più frequenti nei maschi (circa il doppio che nelle femmine).

Maggiore in autunno-inverno perchè è più frequente il raffreddore quindi nell'artritico oltre al trattamento per l'artrite si aggiunge anche il trattamento per il raffreddore.

Sta diminuendo nei giovani ma aumenta negli anziani.

I FANS sono responsabili di circa il 40% delle morti per emorragie dei tratti alti dell'apparato intestinale e delle morti correlate.

Il rischio di emorragie intestinali in chi utilizza FANS è 4-6 volte più alto rispetto a chi non ne fa uso.

(slide 23)

<u>Fattori di rischio per lo sviluppo di ulcere gastroduodenali:</u>

- età
- precedenti di ulcera
- uso di più FANS
- uso di anticoagulanti
- uso di corticosteroidi che hanno un meccanismo analogo che interferisce con la sintesi di prostaglandine e comunque anche loro hanno già di per sé un effetto gastrolesivo
- altre patologie sistemiche

Ci possono essere ulteriori fattori quali:

- presenza di helicobacter
- uso di alcool
- fumo

L'età è un fattore predisponente per la mucosa gastrica perchè, come quasi tutti gli epiteli, diventa più fragile nell'anziano rispetto al giovane.

Vi è una riduzione della citoprotezione gastrica.

Vi è possibilità di avere emorragie, essa dipende dal consumo di alcool, dalla storia gastrica dell'individuo e dall'uso dei FANS sia a breve termine sia per uso prolungato.

Quindi l'uso dei FANS in pazienti con precedenza di ulcera o in pazienti in terapia anticoagulante aumenta enormemente il rischio di sviluppare emorragie (fattori di limitazione).

(Slides 26-27)

<u>FANS e steroidi/FANS e anticoagulanti</u>

Aumenta il rischio di ulcera nei pazienti che ricevono corticosteroidi quindi l'associazione va al di sopra della somma, è un effetto di potenziamento; lo stesso effetto si ha con gli anticoagulanti.

(slides 28-29)

<u>FANS con più elevato rischio di EDS</u>

Quali sono i farmaci che provocano più problemi di tipo gastrointestinale?

ketorolac

piroxicam

ketoprofene

naproxene

aspirina

Quelli che ne hanno di meno

diclofenac

nimesulide

ibuprofene

Per diminuire il rischio di emorragie è necessario usare FANS a basso rischio con dosaggi ridotti

(Slides 30-31)

<u>Altre reazioni avverse</u>

10 ogni 100000 pz/anno per epatopatia colestatica

1-5% pazienti hanno problemi renali che nel giovane o nel paziente non compromesso possono non dare alcun fastidio, ma possono far precipitare una crisi in un paziente che ha una storia o una situazione in bilico di un paziente che ha un'insufficienza cardiaca soprattutto di tipo congestizio.

Le reazioni cutanee sono frequenti ma non gravi.

L'anafilassi è abbastanza rara.

Da ricordare la sindrome di Reye's da aspirina.

(il prof rimarca ciò che ha detto in precedenza riguardo alla scelta dei FANS, NdR)

La scelta rimane comunque legata al medico, alla tollerabilità e anche ai costi, perchè spesso si va avanti per mesi e mesi (l'aulin costa 16€ a confezione contro l'aspirina che costa 2€ a confezione) se la cosa diventa sostenuta e il dosaggio è abbondante anche la considerazione di tipo economico rientra nella scelta.

SALICILATI

-

Sono i FANS su cui si hanno più dati, non comprendono solo l'acido salicilico o l'aspirina ma comprendono anche altri composti come sulfasalazina e il salsalato (utilizzati, soprattutto la sulfasalazina, nell'artrite reumatoide).

Analgesia da salicilati

E' un'analgesia di bassa intensità di origine mesodermica, cioè agisce quando il problema nasce nei tessuti non viscerali quindi non la pelle, non l'intestino, ma il connettivo, le ossa, le articolazioni. Questo è il classico dolore controllabile con salicilati. Il meccanismo d'azione è strettamente periferico e questo rende questa classe di farmaci ben diversa, ad esempio, dagli oppiacei che hanno invece poco effetto periferico, ma enorme effetto centrale per cui, più che inibire la genesi del dolore, inibiscono la interpretazione (conduzione) centrale dello stimolo dolorifico.

Effetto antipiretico

L'effetto antipiretico è associato ad un aumento del consumo di ossigeno basale perchè c'è un classico effetto di disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa mitocondriale che si vede molto bene nella situazione tossica.

Effetti neurologici

I salicilati sono dotati, come anche molti altri FANS (ma sui salicilati è studiato molto bene perchè esiste una forma di avvelenamento tipica chiamato salicilismo), di effetti neurologici che compaiono ad alte dosi.

(il professore fa l'esempio della miscela coca-cola/aspirina che veniva utilizzata come eccitante nelle feste, in realtà non ricorda se fosse effettivamente eccitante o meno; NdR)

Ad alte dosi si ha quindi stimolazione fino a convulsione seguita da depressione; il tinnito (che è il ronzio o fischio nell'orecchio) e la perdita di udito sono effetti tipici dell'aspirina, ma non solo, e sono dovuti ad un aumento della pressione per produzione di liquor nel labirinto e lesione delle cellule cocleari per vasocostrizione. Il tinnito compare anche a dosi sub-tossiche ed è in stretta correlazione con la dose, con la concentrazione plasmatica ed è un effetto reversibile.

Ad alte dosi compaiono nausea e vomito, il vomito soprattutto in individui sensibili con problemi gastrici, in conseguenza ad irritazione locale, ma quello che si intende ad alte dosi è un “nausea e vomito” di origine centrale per stimolazione diretta del CTZ (chemoreceptor trigger zone) che è quella parte del SNC che, al di fuori dalla barriera, guarda la composizione ematica ed è lo strumento attraverso cui l'animale sente di aver mangiato un veleno e ha il riflesso del vomito per farsi la sua sorta di lavanda gastrica.

<u>Effetti sulla respirazione</u>

Sulla respirazione i salicilati molto più che altri hanno degli effetti generali legati a questo problema della dissociazione dell'efficienza miticondriale, dissociazione tra ossidazione e fosforilazione. Il respiro viene stimolato per azione diretta ed indiretta.

(slide 34, errore sulla slide ma non si capisce bene dalla registrazione)

Effetti (diretti)

Ad alte dosi terapeutiche: si ha un disaccoppiamento della fosforilazione, quindi un aumento del consumo di ossigeno e diminuzione della produzione di CO_2 che ha come attività riflessa diretta la stimolazione dei centri del respiro e quindi prima aumenta la profondità del respiro e poi la frequenza

Questi effetti possono essere mascherati se il paziente contemporaneamente assume farmaci depressori del respiro come barbiturici e oppiacei.

Effetti (indiretti)

Stimolazione dei centri del respiro in funzione della dose, si ha iperstimolazione e poi a dosi più elevate depressione. Per raggiungere 500 microgrammi/ml di aspirina nel sangue o anche soltanto di salicilato nel sangue bisogna prenderne tanta, bisogna prendere 30-40 grammi di roba, quindi sono classicamente gli avvelenamenti che possono essere o illeciti (omicidio o suicidio), ma più frequentemente sono i bambini che si scolano la bottiglietta di sciroppo oppure si mangiano le pilloline.

Alterazione equilibrio elettrolitico

L'alterazione dell'equilibrio eletttrolitico compare sia a dosi terapeutiche che a dosi tossiche, 4-5 gr/die di aspirina sembrano tanti (8-10 compresse) ma non per il paziente con artrite reumatoide che ha questo ordine di terapia, dai 3 ai 6 grammi di aspirina al giorno.

C'è alcalosi respiratoria, aumento della secrezione renale di bicarbonato, sodio e potassio, si riduce la concentrazione plasmatica del carbonato e questa è una fase dell'alcalosi respiratoria compensata, che è tipica dell'adulto e che è la fase inziale, ma che può saltare per aria in dosi tossiche in cui si abbassa il pH, si abbassa la concentrazione di bicarbonato in modo pesante, rimane la normale CO_2 plasmatica, tant'è che sembra un'acidosi di tipo metabolico e non respiratoria, ma in realtà c'è un forte effetto sul respiro che porta prima ad una perdita del bicarbonato e che poi si associa ad un'alterazione del metabolismo glucidico. Alla fine si ha una forte perdita di sodio e potassio, sudorazione e ipopotassiemia, il paziente entra in coma e deve esserne corretto per prima cosa l'equilibrio elettrolitico.

Effetti cardiovascolari

Dal punto di vista generale i salicilati e i FANS non hanno effetti sul sistema cardiovascolare tranne la ritenzione idrica, a dosi alte la ritenzione idrica diventa consistente con aumento del volume plasmatico e c'è una riduzione dell'ematocrito per ritenzione idrica, un aumento della gittata riflessa e quindi una situazione di aggravamento di una situazione di cardiopatia.

L'artrite reumatoide è una patologia connettivale; di connettivo sono fatte anche le valvole e la base cardiaca per cui è molto frequente che il paziente con artrite reumatoide abbia anche problemi di tipo meccanico-cardiaco e talvolta anche di tipo elettrico e quindi il paziente con artrite reumatoide che usa grosse quantità di salicilati e di FANS in genere è un paziente a rischio per gli effetti negativi dei salicilati sul sistema cardiorespiratorio.

Effetti gastrointestinali

Gli effetti gastrointestinali sono stati già trattati in precedenza, da ricordare che il normale dosaggio terapeutico per il mal di testa (quindi uso accidentale) comporta perdita di sangue notevole nelle feci, anche senza essere avvertita.

Effetti renali ed epatici

Epatotossicità da salicilati compare ad alte dosi.

Effetto uricosurico dose-dipendente da salicilati, a dosi elevate è un effetto uricosurico, a dosi basse invece è un effetto gottoso, cioè ridotta secrezione di urati e viene bloccato l'effetto del probenecid che è la sostanza classicamente usata per far precipitare l'eliminazione degli acidi organici, come ad esempio l'acido urico, che è il problema della gotta.

Effetti sul sangue

Aumenta il tempo di sanguinamento e quindi attenzione a pazienti con problemi emorragici o in trattamento con anticoagulante.

Effetti sul tessuto connettivo

Vi sono importanti modifiche del tessuto connettivo indotte da salicilati e non solo da salicilati, stabilizzazione non specifica della permeabilità capillare e delle risposte immunitarie, composizione e sintesi del metabolismo dei mucopolisaccaridi; questi sono gli effetti che non sono legati all'inibizione della cicloossigenasi, che sono di entità diversa a seconda dei vari tipi di FANS e che giustificano molta della loro efficacia terapeutica, quindi dipendente dalla inibizione della sintesi delle prostaglandine.

Effetti sulla fosforilazione ossidativa

Il problema della fosforilazione ossidativa l'abbiamo visto con la respirazione, ricordiamo che a dosi usate per l'artrite reumatoide vi sono inibizioni di diverse reazioni ATP-dipendenti, deplezione di glicogeno epatico e muscolare, iperglicemia.

Inibizione del metabolismo aerobio del glucosio, stimolazione e rilascio di cortisolo.

Inibizione della lipolisi.

Bilancio azotato negativo.

Quindi il carico tossico che si dà al paziente non è marginale.

Effetti in gravidanza

in gravidanza la somministrazione al terzo trimestre comporta aumento della mortalità prenatale, della durata della gestazione, difficoltà al parto e produce chiusura prematura del dotto arterioso.

Effetti locali

I salicilati, oltre ad essere messi nelle conserve di pomodoro perchè sono anti-crescita batterica e perchè sono tra la forma più comune di sterilizzante alimentare utilizzata, sono anche irritanti locali a concentrazioni elevate e sono usati come cheratinolitico per preparazioni varie che vanno dalle verruche a funghi e via dicendo; il trattamento della verruca prevede il farmaco a base di azoto o per rimozione chirurgica, oppure ci sono dei preparati che si plastificano che sono arricchiti in salicilato che ha potente attività cheratinolitica.

(slide 40)

Farmacocinetica dei salicilati

Gli aspetti farmacocinetici dei salicilati e degli altri farmaci possono in alcuni casi giustificare la scelta di un farmaco rispetto all'altro.

Nel caso del salicilato c'è da ricordare che in linea di massima il salicilato non passa la barriera ematoencefalica, non è molto liposolubile, è più idro- che lipo- solubile, però c'è un trasporto attivo per cui la cinetica di accumulo è una cinetica molto lenta, quindi il più delle volte il farmaco non si accumula nel cervello, o meglio si accumula quanto basta per far passare il mal di testa e ha soprattutto effetto sulle meningi; si accumula quanto basta per far passare la febbre che è un effetto centrale, ma non va nell'area preottica dove la barriera ematoencefalica non è molto abbondante. L'accumulo può però avverarsi in terapie prolungate, quindi nelle terapie occasionali (2-3 giorni compressa di antidolorifico) non vi è un fondamentale accumulo, invece la terapia più prolungata (settimane) a dosi elevate può comportare un fondamentale accumulo; quei problemi di tipo neurologico che abbiamo visto prima non sono solo dose-dipendente, ma sono problemi “dose” e “durata del trattamento” dipendenti.

Uso terapeutico dei salicilati

Per <u>attività antiinfiammatoria</u> ottimale la concentrazione plasmatica è di 150-300 microgrammi/ml, si raggiunge con 1-2 grammi di aspirina.

Per <u>attività antipiretica</u> la dose può essere inferiore, ovviamente nei bambini c'è da fare la correzione sia per la clearance sia per il peso.

L'uso come <u>analgesico</u> è per mal di testa, artrite, dismenorrea, neuralgia, mialgia, con dosaggi simili a quelli usati per attività antipiretica.

Per l'<u>artrite reumatoide</u> l'aspirina è un farmaco di riferimento.

Ad alte dosi vi è un'inibizione anche sulla risposta immunitaria per inibizione di NF-kB.

Tra i farmaci di seconda scelta per l'artrite reumatoide vi è la sulfasalazina che è un salicilato, il metotrexato, che è un inibitore della sintesi dei folati (quindi un antineoplastico), i sali d'oro, immunosoppressori soprattutto di tipo glucocorticoide, ma anche ciclosporina, penicillamina e idrosiclorochina (che non si sa assolutamente come funzionano) ma sono dei potenti immunosoppressori.

L'altro uso dei salicilati è quello antitrombotico a bassi dosaggi o in prevenzione degli effetti della preeclampsia e ipertensione gravidica.

La mesalamina per via rettale è usata nelle infiammazioni intestinali, sono farmaci che non vengono assorbiti, quindi hanno un meccanismo d'azione estremamente locale, in genere sono usati (più che per via orale poiché hanno una certa sensibilità all'acido cloridrico) per via rettale, la sulfasalazina per colite ulcerosa.

Tossicità dei salicilati

La tossicità dei salicilati è mortale soprattutto per **salicilismo** (di cui abbiamo parlato prima) che parte con mal di testa, con tinnito, con alterazioni otoacustiche e visive fino alla disidratazione, iperventilazione, vomito e diarrea; progredisce con rash cutanei, disturbi dell'equilibrio acido base. Questa prima fase in genere non la si vede, il genitore prima di rendersi conto che il figlio ha fatto una stupidaggine lascia passare questo, quindi arriva al pronto soccorso in stato avanzato, generalmente in fase di salicilismo grave, con ovvi disturbi dell'equilibrio acido-base, rash cutanei, petecchie emorraghiche, ma soprattutto iperglicemia a cui segue nei bambini coma ipoglicemico e quindi tremori ecc., spesso confuso con attacchi epilettici. Progredisce come forma di encefalopatia grave, con morte per insufficienza respiratoria.

C'è trattamento di supporto cardiorespiratorio, lavande quanto più possibile, correzione dell'equilibrio acido base con bicarbonato e correzione dell'ipertermia e dell'insufficienza renale con alcalizzazione di urine e diuresi forzata fino all'emodialisi.

PARACETAMOLO-ACETAMINOFENE

Il paracetamolo (acetaminofene) non è un FANS, è un farmaco antipiretico ed analgesico privo di attività antiinfiammatoria.

Si usava una volta la fenacetina.

Perchè non è antiinfiammatorio l'abbiamo visto prima *(non è antiinfiammatorio perchè non blocca la cicloossigenasi in presenza di perossidi e perchè non inibisce l'attivazione dei leucociti, NdR)*

Pochi disturbi gastrici.

Pochi squilibri acido base perchè non ha attività sui processi di fosforilazione ossidativa mitocondriale.

Scarsa attività antitrombotica.

L'uso è per febbre e dolore al posto dell'aspirina in pazienti con problemi di coagulazione o storia gastrica.

Tossicità

La tossicità è cutanea, necrosi epatica dose-dipendente *(dose e durata dell'esposizione dipendente come mostra il grafico in slide 45)*, la comparsa della sintomatologia dipende dalla dose, più alta è la dose prima compare la sintomatologia; il trattamento è lavanda, infusione di donatori di SH per restituire il glutatione che è stato consumato dal metabolismo dell'acetilaminofene e quindi trattamento con acetilcisteina.

(slide 46)

Morte per insufficienza epatica acuta negli USA, si comprano boccette da 500-1000 compresse, costano molto meno e si trovano nei supermercati.

(slide 47- Epatotossicità da paracetamolo)

Lezione di Farmacologia (sem2) del 20/5/2013 (1)

LEZIONE DI FARMACOLOGIA DEL 20/05/2013

Il prof. Fa una breve introduzione:"Parleremo un po' di tutti gli effetti avversi legati all'uso dei FANS e di alcune linee guida riguardanti il loro utilizzo nell'ambito delle malattie infiammatorie. Tratteremo anche i corticosteroidi, concludendo con la farmacologia nei riguardi della secrezione gastrica e dei possibili effetti tossici legati all'utilizzo di questa classe di farmaci(FANS)".

SALICILATI(slide 32)

Acido acetilsalicilico o metil salicilato. La differenza fra i due è semplicemente il gruppo dell'acido acetico che consente un legame reversibile di inibizione vera e propria data dall'occupazione da parte del salicilato.

(slide 33)

Analgesia: efficaci su dolori di bassa intensità, di origine ossea o muscolare

(A questo punto alcuni studenti fanno notare che eravamo arrivati al paracetamolo(più avanti).Passiamo quindi a quest'ultimo Ndr)

Slide 44(quasi una lettura)

PARACETAMOLO che è tutto per tutto identico ai salicilati, fondamentale differenza è però che non ha attività anti-infiammatoria(c'è poi una discussione sul perché non sia anti-infiammatoria). In buona parte dovuto al fatto che il farmaco non è in grado di interagire con la ciclossigenasi in presenza di perossidi presenti nell'ambiente infiammatorio, (molto bassi nel sistema nervoso centrale). Per cui riescono ad avere gli effetti neurali **analgesico** ed **antipiretico** dei FANS.

Per lo stesso motivo non è gastro-lesivo, non dà squilibri acido-base, non ha attività anti-trombotica e nemmeno uricosurico

Prevalentemente usato nella febbre di varia origine

Slide45

La tossicità del paracetamolo non è del tutto marginale. Può dare tossicità:

- Cutanea, classica
- Lesioni epatiche dose-dipendenti legati a metaboliti tossici; in iperdosaggi (10-15 g) che causano deplezione glutatione e rappresenta un problema di fondo del paracetamolo.

E' un trattamento di totale sicurezza ma con questo problema. Gli iperdosaggi non sono cosa da poco soprattutto per cause accidentali(boccettine ingoiate da bambini).

(slide 46)

L'overdose da paracetamolo rappresenta il 40% delle cause di insufficienza epatica acuta negli Stati Uniti. Un problema derivante dalla vendita negli Stati Uniti di grossi barattoli che una volta aperti sono simili a delle caramelline, mentre da noi ci sono i blisterine quindi è più difficile. Si tratta comunque di un problema generale.

(slide 47)

In Inghilterra questo ha portato a una regolamentazione delle vendita pur essendo un farmaco da banco. In Europa è regolamentata la sua presentazione al pubblico.

(slide 48)

Indometacina è il prototipo funzionale dei FANS. Se uno deve fare uno studio sui FANS il suo farmaco non è l'aspirina ma è l'indometacina.

E' un potente farmaco anti-infiammatorio, analgesico ed antipiretico.

Per la sua attività di forte inibizione della COX ha un'alta incidenza di effetti collaterali che ne limitano l'uso.

- Effetti collaterali meglio tollerati di notte, per cui nell'artrite reumatoide, una delle tante patologie in cui è richiesto l'uso di indometacina in dosi importanti l'assunzione in genere va data con una singola dose serale.

Uso:

- Spondilite anchilosante e osteoartrosi
- Barrter's syndrome
- Agente tocolitico in pretermine
- Patologia neonatale da dotto arterioso aperto(classica situazione di utilizzo dei FANS)

Slide 49

Sulindac ed **etolac** sono analoghi all'indometacina con una buona selettività per COX2

Uso

- Analgesia postchirurgica
- Osteoartrite e artrite reumatoide

Il sulindac ha un suo uso anche nella **gotta** per la sua attività uricosurica.

Slide 50

FENAMMATI

- Pochi vantaggi terapeutici
- Usati per i dolori reumatici

- Importante tossicità gastro-intestinale che ne limita l'uso

I più diffusi sono sicuramente i derivati dell'acido acetico.

Il **diclofenac** è il **voltaren**, un analgesico, antipiretico anti-infiammatorio.

Usato nel trattamento per: artrite reumatoide; spondilite anchilosante; osteoartrite

Slide 51

Di enorme diffusione mediatica sono i derivati dell'**acido propionico**

- Meglio tollerati
- Eccesso pubblicitario limita possibilità di scelta razionale nel senso che è talmente tanta la pubblicità su questa classe di farmaci, che per un medico andare a scegliere un FANS rispetto ad un altro anche all'interno di una stessa classe, dovrebbe basarsi su delle motivazioni di evidenza ma in realtà questo non sempre avviene
- Approvati per: trattamento sintomatico artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite gottosa, analgesia, borsiti e tendiniti ecc.
- Ibuprofene (Moment), naproxene (Synflex) e via dicendo

Slide 52

Tra di loro c'è:

- Grandi variazioni di potenza
- Alterano funzione piastrinica
- Naproxene particolarmente attivo su funzione leucocitaria
- Tutti anche antipiretici
- Tutti gastrolesivi
- Naproxene è il meglio tollerato;

Slide 53

Piroxicam

- Maggior vantaggio è emivita lunga: 50 ore. Consente l'assunzione di una sola somministrazione. Per questo è un farmaco abbastanza utilizzato nelle patologie croniche.
- Attività antileucocitaria indipendente da inibizione COX che aggiunge qualche vantaggio nelle patologie degenerative alle articolazioni.

- Per altro c'è un'inibizione delle collagenasi e di altri enzimi che sono attivati nel corso di patologie degenerative della cartilagine

Meloxicam

- Inibisce preferenzialmente COX-2; sensibilità gastrica molto variabile negli individui e in funzione di dose

Slide 54 (ha detto di leggerla da soli)

Slide 55

Gli inibitori della COX2 che si dividono in 2 classi. Tutti hanno questa sigla finale "coxib". C'è una differenza clinica tra **rofecoxib** e **celecoxib** che sono prototipi due classi chimiche.

Sono:

- Inibitori selettivo COX-2 quindi

- Non danno alterazioni gastriche e piastriniche

Dopo i primi test su pazienti che non devono avere lesioni gastriche, in cui si è visto che i pazienti avevano limitati problemi di sanguinamento in realtà si sono ritrovati con **problemi cardiovascolari** importanti con aumento di frequenza di accidenti cardiovascolari. Poi è stato studiato nel dettaglio, probabilmente quest'effetto è legato ad un'alterazione della funzione piastrinica con un tendenza aumentata alla formazione di trombi. Questa è l'ipotesi iniziale è stata successivamente confermata.

In seguito all'evidenza di questi problemi l'idea che questa classe di farmaci avrebbe soppiantato completamente la terapia con i classici FANS per le patologie articolari croniche non è andata a buon fine proprio per l'alta incidenza di fenomeni trombotici e cardiovascolari.

Slide 56(legge slide)

NIMESULIDE

Il nimesulide (aulin) è:

- FANS classico con attività di inibizione leucocitaria e attività antiossidante
- Relativamente selettivo per COX-2
- Scarsa tossicità gastrointestinale, sotto osservazione per tossicità epatica

Ha un pannello di effetti indipendenti dalla COX estremamente utili ed è anche un farmaco estremamente tollerabile, con un bassissima tossicità gastrointestinale.

Attualmente la tossicità epatica è sotto osservazione. Vuol dire che son state segnalate delle reazioni avverse epatiche associate a derivati del nimesulide non al punto da dire che c'è una tossicità grave, ma dal tenerlo sotto osservazione. Per far questo bisogna aver dei chiari riferimenti su quello che è l'uso e la quantità di farmaco venduto, altrimenti non è possibile fare uno studio epidemiologico per vedere se questi potenziali addetti tossici epatici sono realmente nocivi. Il farmaco è infatti continuamente utilizzato ma sotto ricetta medica(non è più un farmaco da banco). E' solo una misura precauzionale in attesa di capire se questi effetti collaterali hanno un significato.

Slide 58

Al di là della farmacologia classica di un FANS, molte delle patologie ossa-articolari sono state tradizionalmente trattate con altre molecole non ben classificabili perciò son stati definiti **farmaci di fondo.** I più utilizzati dai tempi antichi sono i **sali d'oro**

- Come questi agiscano non è molto chiaro, non modificano il decorso della malattia, ma la rallenta il decorso della degenerazione
- Data la tossicità non sono tra i farmaci di prima scelta. Dovrebbero essere utilizzati quando i FANS sono inefficaci o non tollerati
- Tuttavia, oggi c'è forte pressione da parte del paziente a inibire la progressione della malattia sin dall'inizio(prima che si deformino le mani) e quindi sono usati anche al di fuori dell'ambito in cui dovrebbero essere utilizzati(ossia quando è dimostrato che i FANS sono inefficaci).Spesso sono anche utilizzati in associazione a FANS o glucocorticoidi sin dall'inizio.

Slide 59

L'oro monovalente si lega ai gruppi sulfidrilici quindi l'idea è che ci sia un'alterazione dei sistemi sulfidrilici che sono molto ricchi nei tessuti articolari e soprattutto nella cartilagine. Il significato di accumularsi nelle cartilagini e manifestare attività anti-infiammatoria locale. Non è evidentemente solo questo, ossia il legame all'SH e l'inibizione dei sistemi sulfidrilici nel (incomprensibile) d'azione ma altri classi di inibitori non hanno lo stesso profilo farmacologico.

L'ipotesi è che si accumulino nei connettivi grazie alla presenza di un (incomprensibile) che esplicano una funzione d'inibizione sulla maturazione dei fagociti e quindi inibizione parziale delle risposte immunitarie dell'azione delle citochine secrete localmente.

Si accumulano nei lisosomi da cui nasce l'effetto citotossico nelle cellule macrofagiche della sinovia. Così facendo si riduce l'infiammazione eliminando le cellule principalmente responsabili dell'effetto destruente della patologia ossa articolare.

Tossicità

- Cutanea e mucosa orale che assumono colorazione nero/verde
- Da eritema a dermatite esfoliativa
- Colorazione grigio-bluastra di pelle e mucose, specie esposte a luce
- nefrotossicità tubulare importante con proteinuria, reversibile con la sospensione del trattamento
- trombocitopenia da reazione immunitaria che tende a scomparire con la sospensione
- Controindicazioni: Pz con storie renali, patologie epatiche ed ematologiche

Slide 60

L’artrite reumatoide e altre patologie autoimmuni con una forte componente infiammatoria fanno uso di tutte queste classi di farmaci.

- Immunosoppressori;
- Ciclosporina con Mk510 hanno cambiato più di qualunque altro il mondo della immunospressione e dei trapianti prima ancora che delle patologie. Ha cambiato però anche delle patologie come il lupus eritematoso sistemico il quale era una malattia mortale, adesso nel giro di pochi mesi diventa una sindrome che in alcuni è molto grave però è in genere controllabile;
- *methotrexate*o è un antifolato, antineoplastico ma usato anche per inibire la crescita linfocitaria;
- Penicillamina è l’immunosopressore, non è chiaro quale sia il suo meccanismo d’azione;
- Glucorticoidi;

Ad esclusione degli antifolati quasi tutti gli altri agiscono interferendo con l’espressione di molecole adesive e quindi con i meccanismi d’interazione fra cellula e cellula che servono a montare la risposta immunitaria. Su questi facciamo una focalizzazione sulla classe dei glucorticoidi.

GLUCORTICOIDI

Introducono un concetto di farmaci come strumento di regolazione della trascrizione genica. Ogni glucocorticoide alla sua maniera, c’è chi inibisce l’Nfkb, c’è chi lega il trasduttore che serve per passare il segnale dalla membrane al nucleo. Ogni farmaco ha quindi la sua strategia per inibire la cascata della risposta immunitaria quasi tutti attraverso l’interazione di espressione genica.

Diciamo che i glucocorticoidi sono un prototipo di farmacologia applicata alla trascrizione genica.

Slide 1

Classificazione:

Anti-infiammatori steroidei

Immunosoppressori

Slide 2

Sono tipicamente attivi su **recettori intracellulari** che si trovano nel citoplasma o nel nucleo già in forma inattiva e che dall'interazione con il loro agonista, se non sono già nel nucleo ci traslocano e vanno ad interagire con sequenze specifiche del DNA modificandone la capacità di lettura da parte della polimerasi II.

Quindi non sono altro che dei **fattori di trascrizione** regolati da agonista.

Nella maggior parte dei casi il recettore è fatto per sentire un vero e proprio agonista che è tipicamente **liposolubile.** Il recettore è intracellulare proprio perché non ha bisogno di essere sulla superficie in quanto l'agonista lipofilo passa la membrana senza alcun problema.

Negli ultimi anni è stato evidente come l'azione di questi recettori intracellulari può avvenire anche per meccanismi diversi da quello che è il legame con l'agonista e che sono meccanismi legati alla trasduzione mirata del recettore tipicamente recettori accoppiati alle G-protein presenti sulla membrana cellulare. Una volta attivati sono in grado di fosforilare il complesso recettoriale e attraverso la fosforilazione indurne l'attivazione. Quindi doppio meccanismo di attivazione o direttamente da agonista o indirettamente via altri agonisti, ma soprattutto via modicazioni "post-traduzionali"(penso intendesse trascrizionali Ndr).

Il concetto funzionale di tutti questi è che generalmente questi fattori di trascrizione sono presenti o nel citoplasma o nel nucleo in forma inattiva perché sono legati da un complesso inibitorio che nel caso del recettore dei glucocorticoidi è rappresentato dalle **Heat Shock Protein** di categorie diverse.

L'attivazione del recettore da parte dell'agonista produce il distacco della proteina inibitoria, così che si abbia la traslocazione e soprattutto l'interazione con sequenze specifiche del DNA. Quindi le HSP mantengono il recettore in uno stato inibito.

Per esempio il sistema dell'Nfkb che è un sistema della regolazione genica importante soprattutto per il sistema immunitario è aggredibile farmacologicamente per esempio attraverso alte dosi di acido acetilsalicilico.

Slide 2

Il concetto è che si tratta di fattori di trascrizione in grado di interagire con sequenze specifiche non a livello della zona da trascrivere ma a livello del **promotore**. La funzione del promotore è quella di regolare la trascrizione del gene a valle. Questa regolazione può essere di tipo:

- Costitutivo
- Ubiquitario
- Tessuto specifico (MyoD identifica il tessuto muscolare, NFAT identifica spesso la linea immunitaria)

I recettori intracellulari rappresentano uno dei sistemi di regolazione per l'Nfkb e NFAT, che sono altresì dei fattori di trascrizione aggredibili farmacologicamente.

A che cosa serve tutto il sistema del promotore?

Serve a far si che ci sia attraverso il riconoscimento di sequenze specifiche l'attacco di tutta una serie di fattori che catturano la polimerasi II e la posizionano sulla sequenza d'inizio del gene da trascrivere.

Si tratta di un meccanismo ad altissima precisione, quindi è comprensibile come mai debba comprendere così tanti meccanismi di attivazione e controllo.

Slide 4

Ci sono alcuni fattori di trascrizione critici:

- **CREB** è regolato dal cAMP. Regola gluconeogenesi, sintesi di catecolamine, produzione di somatostatine, gonadotropina corionica e di altri peptidi a funzione cardiovascolare. Regolazione della risposta immediata agli stimoli come ad esempio attivazione di c-fos.
- **Nfkb** è stato scoperto come un fattore di trascrizione per la catena k dei linfociti B, poi si è visto che regola:

IL1,**TNF-a**, **IL-6**, **IL-8**, **Interferone b.**

Può essere inibito dall'aspirina soprattutto a dosi elevate e entro certi limiti anche da altri FANS che hanno attività anti-infiammatoria non legata alla COX.

- **N-FAT** è il target della ciclosporina ma anche di altri immunosopressori, particolarmente importante nella regolazione delle interleuchine soprattutto **IL2** che come sapete è una citochina importantissima per far partire tutta la risposta immunitaria.

Slide 5

Come sono fatti questi recettori intracellulari?

Adesso ci focalizziamo sul recettore per i glucocorticoidi intracellulare. Come vedremo non sono soltanto i glucocorticoidi a possedere degli specifici recettori, ma quello che noi vediamo per i glucocorticoidi su come il recettore funziona varrà anche per molti altri recettori della stessa categoria molecolare.

Recettori intracellulari con la struttura funzionale simile a quella dei glucocorticoidi valgono anche per gli altri ormoni steroidei come l'aldosterone, estrogeni, progesterone ed androgeni. Ma sono recettori intracellulari anche quelli della vitaminaD, gli ormoni tiroidei, l'acido retinoico.

Tutti questi sistemi hanno una caratteristica comune di funzionamento, ossia possedere dei recettori intracellulari che sono dei modulatori di trascrizione genica e fan parte del complesso d'inizio a cui segue la lettura e il posizionamento della polimerasi II.

Slide 7-8-9

Hanno delle caratteristiche comuni, sono:

- proteine che contengono **zinc fingers.**
- sono proteine che interagiscono con sequenze di DNA palindromiche;
- riconoscono delle sequenze specifiche dette **Responsive Element**;

questa è la triade di caratteristiche comuni ai recettori intracellulari.

Zinc Finger sono sequenze coordinate nello spazio dalla presenza di atomi di Zn che legano a cisteina ed istidina e formano queste sorta di dita che sono fondamentali nell'andare e riconoscere i punti specifici del DNA. Sono come delle vere proprio dita che vanno a tastare il DNA per ritrovare la sequenza.

Sequenza che è generalmente contenuta in **sequenze palindromiche**, ossia che si leggono in ogni direzione alla stessa maniera. Per il fatto di essere palindromiche assumono una particolare conformazione che ne facilita il riconoscimento da parte di questi specifici recettori.

Slide 10-11

Quindi gli Elementi Responsivi, contengono queste sequenze palindromiche che servono da ancoraggio per gli zinc finger . Sono sequenze di 5 6 o più basi che caratterizzano la capacità di identificazione dell'elemento di risposta da parte dei recettori per i diversi agonisti.

Slide13

Come si può vedere aldosterone e il cortisone hanno l'elemento responsivo uguale. Per cui la selettività di risposta ad un determinato ormone è un insieme di condizioni che si realizzano.

Ci sono alcune condizioni di tipo metabolico, per esempio vedremo durante la sintesi del cortisolo che si può arrivare anche all'aldosterone, ma solo le cellule del tubulo sono sensibili all'aldosterone perché la maggior parte delle cellule contiene degli enzimi che non modificano il decorso biochimico per cui solo nelle cellule del tubulo l'aldosterone si mantiene in forma funzionale. In altre cellule viene degradato.

Lo stesso fenomeno ce l'abbiamo con il testosterone che può essere convertito a seconda del tipo di tessuto addirittura in estrogeni.

Quindi la caratteristica biochimica della cellula e la caratteristica sequenza che riconosce la zinc finger mi consente di interagire con sequenze palindromiche specifiche all'interno delle quali poi ci sarà l'elemento di riconoscimento che è quello che consente il riposizionamento finale e preciso del fattore di trascrizione del recettore e quindi partecipare in modo utile all'assemblaggio del complesso d'inizio.

Gli ormoni steroidei hanno una sequenza di sintetizzazione legata alla presenza di diversi citocromi.

Quello che è interessante vedere è come i derivati del cortisolo, in particolare i glucocorticoidi sono lungo la catena sintetica del progesterone, dell'aldosterone e anche nella via degli estrogeni.

Quindi partendo da colesterolo semplicemente attraverso la presenza maggioritaria di diversi tipi di citocromi si va verso la produzione di derivati dei glucorticoidi e dei mineralcorticoidi attivi su recettori specifici.

Slide 14

Questi sono i tassi di secrezione durante il giorno. Quello che è importante sono le enormi fluttuazioni che si hanno durante il giorno (in funzione di quel che si fa). In rosso vi sono la secrezione di ACTH ipofisario e in blu quella di glucocorticoidi. Come vedete la secrezione di glucocorticoidi è tutta dettata dal rilascio ipofisario di ACTH. Quello che vedete è che c'è un ritmo circadiano con un aumento durante la giornata, una progressiva diminuzione alla sera, momenti minimi in mezzo alla notte e durante il sonno ed una ripresa ad alti livelli subito prima del risveglio.

Se vi ricordate la questione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e quanto questo sia importante nella sopravvivenza vi rendete conto di come mai la maggior parte delle notti sono notturne soprattutto negli anziani perché sono i momenti in cui siamo più fragili e privi di quell'energia e di quell'attività che serve per vivere.

Slide 15-16

I glucocorticoidi sono farmaci anti-infiammatori ed immunosopressori. Come mai si realizza questo meccanismo?

Effetti anti-infiammatorio è legato a una ridotta produzione di eicosanoidi di vario genere di cui anche quelli della via delle prostaglandine (trombossano prostacicline) ma anche ridotta produzione di leucotrieni.

Il meccanismo principale anti-infiammatorio consiste nell'inibizione del rilascio dell'acido arachidonico. Mentre con i FANS inibiamo la ciclossigenasi, con i glucocorticoidi abbiamo un effetto molto più marcato perché agiamo sul precursore(acido arachidonico).

Il ruolo di liberazione dell'acido arachidonico è svolto dalla fosfolipasi A2. PLA2 che, vi ricordate, è presente in due isoforme

Forma extracellulare: secreta da cellule infiammatorie stimolate da citochine; attiva sulla stessa cellula che l'ha secreta e su contigue, inibita da glucocorticoidi via **lipocortina-1.** E' una proteina presente nella corteccia surrenale che interagiva con sostanze lipidiche.

Forma citoplasmatica: traslocata alla membrana da aumenti della [Ca2+]i; non inibita dalla lipocortina-1

Come fanno quindi i glucocorticoidi ad essere anti-infiammatori?

Modulando l'espressione della lipocortina-1, ne aumentano l'espressione. Questa blocca la PLA2 e questo blocca l'attività di liberazione di prostanoidi e di altre molecole coinvolte nel processo infiammatorio.

Slide 17

IMMUNOMODULAZIONE SU:

MACROFAGI

Gli effetti di immunomodulazione dei glucorticoidi sono particolarmente evidenti sui macrofagi ma anche sulla risposta linfocitaria e sulla risposta di rimaneggiamento cronico che si ha dopo la fase acuta dell'infiammazione.

L'attività d'inibizione sui macrofagi/monociti è legata alla modalità di attivazione della COX2.

E' mediato dal blocco del rilascio di acido arachidonico e come vedremo dalla forte inibizione sul rilascio di tutta una serie di citochine che sono attivanti(IL1,IL6,TNFa) la funzione dei macrofagi.

Viene alterata anche la sintesi di alcuni fattori del complemento e questo riduce ulteriormente la fase acuta dell'infiammazione legata quindi all'invasione macrofagica.

CELL. ENDOTELIALE

Le risposte sulla cellula endoteliale sono soprattutto su proteine che modulano il movimento delle cellule infiammatorie. In questo caso l'effetto comporta un'alterazione della permeabilità capillare e quindi formazione di rigonfiamento tipico della infiammazione sul quale attraverso il controllo della funzione della cellula endoteliale i glucocorticoidi esercitano un'azione inibitoria importante.

FIBROBLASTI

L'attività sui fibroblasti è rilevante soprattutto in fase cronica, dove i fibroblasti intervengono nel processo cicatriziale e che spesso è altrettanto dannoso quanto l'evento acuto.

Se noi vogliamo sintetizzare quali sono gli effetti dell'infiammazione inibiti da corticosteroidi:

Iniziali: edema, vasodilatazione che viene data dalla mancata produzione di prostacicline e PGE, chemotassi.

Tardivi: proliferazione capillari, fibroblasti, deposizione collagene (effetti anticicatriziali) che sono utilizzati ad esempio per cercare di ridurre di dimensioni le cicatrici in chirurgia plastica o in quelle chirurgie in cui si vuole evitare che la cicatrice si formi perché può creare danno come in interventi sulla colonna vertebrale.

Slide 18

In questa figura si può vedere una semplificazione di quello che è il network di comunicazione tra cellule quindi con IL, e citochine varie. Questa figura vi segnale con il tratteggiato quali sono di queste quelle che sono specificamente inibite dai glucocorticoidi. Una serie di citochine sono inibite nella loro espressione.

Ricordiamo che IL e citochine non sono prodotte in granuli ma prodotte e secrete ex novo in maniera particolare passando attraverso la membrana cellulare senza apparentemente un trasportatore specifico. Per cui la presenza nei dintorni è tutta legata alla capacità di trascrizione del loro gene.

Per alcune di queste i geni si contendono dei responsive elements simili ai recettori per glucocorticoidi.

Come mai, visto che impediscono la liberazione di acido arachidonico e quindi l'aumento di produzione anti-infiammatori, non sono antidolorifici o antipiretici?

Frase ricorrente della farmacologia: I farmaci e le sostanze non agiscono se non c'è un loro recettore.

Il dolore è un'attività neurogena, il controllo della temperatura è un'attività neurogena. In questi sistemi, nell'ipotalamo che controllano la temperatura e sui terminali nervosi non ci sono recettori per i glucocorticoidi.

Se prendendo un glucocorticoide passa un dolore non è perché ho tolto l'analgesia ma perché ho ridotto la pressione infiammatoria. L'effetto antidolorifico non è esercitato perché non ci sono recettori per glucocorticoidi nei punti significativi.

Questo ci fa anche dire che alcuni effetti sono tessuto specifici. Lo stomaco è spesso coinvolto, uno degli effetti predittivi sarà tossicità gastrica, ma non solo quella.

Slide 19

Questi sono diversi glucocorticoidi utilizzati. In un ipotetico armadietto d'ospedale troverete flebocortid, fenilbutazone, vari FANS, desametazone, gentalin-beta ognuno con un suo glucorticoide. In che cosa differiscono tra di loro i diversi glucocorticoidi?

Slide 20

Differenze tra i vari farmaci corticosteroidei

- proprietà farmacocinetiche
- rapporto attività anti-infiammatoria/ritenzione idrica
- potenza relativa

Definendo per 1 la capacità anti-infiammatoria e la capacità di fare ritenzione idrica ma che vuol dire asse ipotalamo-ipofisi-surrene (cioè) capacità di stimolare il sistema cardiovascolare facendo fare ritenzione idrica, lavorando anche sulla secrezione di adrenalina, o di tutti gli altri sistemi che servono ad aumentare la capacità di lavoro del sistema cardiovascolare.

Dato 1 al **cortisolo** di capacità antiinfiammatoria e di capacità di ritenzione idrica. Il **cortisone** è leggermente meno potente. Il **fludrocortisone(flebocortid)** abbia spiccata attività antifiammatoria ma ancor più potente capacità di ritenzione idrica. È tipicamente usato nelle situazioni d'emergenza, è un farmaco che si usa per il paziente in shock anafilattico, per insufficienza circolatoria acuta.

(Se nel mezzo della notte ci si ritrova con il pz moribondo e avete bisogno che arrivi al mattino ricordate che avete il flebocortid, fate 500 endovena il pz arriva al mattino)

Betametazone, contenuto nel gentalin-beta, **desametazone** entrambi con spiccate attivitià anti-infiammatorie. Sono attività sull'asse ipotalamo-ipofisi surrene quindi agiscono sul sistema cardiovascolare e sono farmaci d'elezione nei trattamenti "comp" per motivi anti-infiammatori. Patologie come possono essere l'artrite reumatoide, malattia reumatica o malattie di tipo autoimmune.

All'interno di queste differenze ci si aggiunge anche un altro aspetto legato alla durata d'azione del farmaco stesso.

Perché questa è importante? Perché la secrezione naturale dei glucocorticoidi è una secrezione come abbiamo visto tutta collegata al rilascio di ACTH. Questo a sua volta è vero che viene regolato a livello di ipotalamo e talamo e quindi la sua produzione è dipendente dalla luce, dallo stress e tutta una serie di fattori per è anche molto sensibile ai livelli circolanti di ormone.

Se questo livello cambia perché c'è un suo analogo in circolo il meccanismo di rilascio dell'ACTH non funziona più in maniera adeguata. Quindi non si ha più la secrezione endogena di ACTH.

Ricordiamo che l'ACTH oltre ad essere un induttore della secrezione è anche un potente fattore trofico per la corteccia surrenalica. L'assenza di ACTH che potrebbe essere causata dalla continua presenza di farmaco analogo, porta ad una ridotta produzione di ACTH e poi ad un'ipoplasia fino ad un'aplasia della corteccia surrenalica.

Questo può ancora non essere un problema se il paziente continua ad impiegare il farmaco, però è evidente che ci sono delle situazioni in cui il farmaco debba venir rimosso ed a quel punto in paziente si ritrova senza corteccia surrenalica o con una produzione di glucocorticoidi non più regolata e sottolivellata. Ciò causa una crisi che può essere mortale visto che stiamo parlando di un'asse(ipotalamo-ipofisi-surrene) fondamentale per la sopravvivenza.

Si che l'utilizzo dei glucocorticoidi provoca un problema a quest'asse.

Come si cerca di ridurre il problema?

Due approcci:

1. Non fare una sospensione acuta ma graduale. Per questo in trattamenti con glucocorticoidi c'è spesso una settimana di regime pieno, seguito da un'altra settimana di dose a scalare. L'obbiettivo è proprio quello di ricostruire l'asse ipotalamo ipofisi surrene.
2. È una raccomandazione sicuramente meno seguita che è quella di cercare composti che hanno un'emivita breve, e far la loro somministrazione nel momento in cui la secrezione endocrina è già al massimo. Quindi non somministrazioni serali, ma al mattino preferibilmente con farmaci di emivita breve. In modo che quando si arrivi alla sera e i tassi scendono andando a stimolare la secrezione di ACTH effettivamente questi siano bassi.

Somministrazione serale che causerebbe soltanto il blocco della riaccensione mattutina.

Domanda studente: "Ma la ritenzione di Na è dovuta all'azione dei glucocorticoidi sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, giusto?"

Sicuramente c'è una ritenzione idrica per azione tubulare a livello renale. Però non è soltanto quella ma comprende anche tante altre manifestazioni sintetizzata nella parola ritenzione idrica che come vedremo sarà uno dei problemi della terapia con cortisolo.

E' da intendersi comunque in termine più esteso, non è soltanto ritenzione d'acqua, aumento della forza di contrazione cardiaca, aumento di rilascio di sostanze che regolano il tono vasale.

Domanda studente: "Ma per ottenere quest'azione cardiocircolatoria, dove agisce il farmaco?

Il farmaco, così come l'ormone naturale, è in circolo in tutto l'organismo. Lui agisce dove ci sia un recettore. Non agisce preferenzialmente su un sistema piuttosto che su un altro. Probabilmente il fatto di avere l'OH in quella posizione gli consentirà o di essere più resistente alla degradazione, o d'interagire con un recettore presente in un certo tipo di cellule. Sicuramente se fai una marcatura di fluoridrocortisone lo vai a guardare localizzato nel cervello. Se la fai col betametazone che è pure liposolubile(quindi nessuno dei due ha problemi nell'attraversare la barriera encefalica) ce lo vedi poco. Che cosa questo voglia dire non è ben chiaro. Il recettore è lo stesso, è probabilmente l'ambiente che c'è intorno ad influenzare la funzione per cui diventa quasi una sorta di farmaco cinetica selettiva. Si accumulano in un tessuto piuttosto che in un altro.

Non è una questione di accumulo ma è una questione di legame. Perché il fluoridrocortisone lega un certo tipo di cellula.

Studente: "La domanda infatti era riferita al fatto che i glucocorticoidi non hanno azione analgesica ed antipiretica perché non hanno il recettore a livello ipofisario?"

Questo vale a livello ipofisario ma non è che il cervello non ha recettori per i glucocorticoidi (ne ha molti), uno degli effetti collaterali più importanti dei glucocorticoidi nei soggetti che li utilizzano come doping sono effetti psichici. Recettori per glucocorticoidi nel sistema nervoso centrale ce ne sono in abbondanza ma non ci sono nei centri regolatori della temperatura e sulle terminazioni nervose.

Altra domanda studente: "L'effetto dei glucocorticoidi si può manifestare su tessuti che normalmente non dovrebbero rispondere a quel determinato ormone ma magari rispondono ad altri ormoni steroidei abbastanza simili (visto che derivano dal colesterolo) comportando degli effetti che solitamente si manifestano con altri ormoni? Questa somiglianza influisce?"

È un fenomeno che sicuramente ad alte dosi succede, l'interazione farmaco recettore alla fine la descrivi con il concetto di affinità la quale è determinata da concentrazioni. Più si aumentano le concentrazioni più è probabile che si riesce ad attivare anche dove non bisognerebbe, per somiglianza strutturale.

Una persona non si deve stupire che se i glucocorticoidi fanno un'azione simile ai mineralcorticoidi, che gli androgeni fanno un'azione simile agli estrogeni.

Non semplifichiamo però eccessivamente perché l'interazione agonista recettore perché ci sono tanti fattori che si sommano. C'è il metabolismo intracellulare locale, la forma della zinc finger, la sequenza palindromica e tutta una serie di fattori che alla fine in condizioni fisiologiche fanno si che un ormone svolga la sua azione.

Quando si è in ipersecrezione o durante un trattamento farmacologico si parla di dosi che sono centinaia di volte superiori a quelle normali(questo fa vacillare la selettività).

Slide 22

Lista di indicazioni terapeutiche.

Slide 23

C'è comunque un grande cautela nell'utilizzare glucocorticoidi perché la tossicità è fisiologica.

Il nome gluco-corticoidi. Gluco non si riferisce a nulla riguardo l'immunosopressione, in quanto la principale ragione di esistere di queste sostanze è la regolazione del metabolismo glucidico.

Lo regoliamo per adattarci alle condizioni stress perché sotto l'influenza dei glucocorticoidi si preferisce la produzione di substrati energetici non dagli zuccheri ma dai lipidi e dagli amminoacidi.

In condizioni di stress il glicogeno viene consumato rapidamente, questi ormoni consentono di utilizzare come substrati energetici anche altre molecole.

DIABETE

Se si continua a mantenere elevati i livelli di glucocorticoidi(come anche sotto stress prolungato) succede che cambia la distribuzione dei grassi, ed utilizzo gli amminoacidi come fonte energetica senza utilizzare gli zuccheri. Questo può causare sviluppo di **diabete** dovuto proprio all'accumulo di substrati glucidici che non sono consumati causando un **diabete di tipo II.**

E' questa la classica conseguenza della terapia a lungo termine di questa classe di farmaci.

ATROFIA

L'utilizzo di amminoacidi al posto di substrati energetici significa anche che si ha ridotta sintesi proteica od addirittura distruzione di proteine. Studiando il metabolismo un individuo esposto a grosse dosi di glucocorticoidi ha una forte attività catabolica. Quest'attività generalizzata diventa evidente nei tessuti più grossi.

I tessuti più grossi che noi abbiamo sono **i muscoli, le ossa e la pelle**.

MUSCOLATURA

Alcune fibre muscolari hanno una spiccata sensibilità per cui bastano 3 giorni di glucocorticoidi e c'è atrofia di tipo II.

Poi diventa un'atrofia generalizzata con il paziente che tende ad avere muscolatura atrofica soprattuto distale(avambracci, polpacci).

E' un fattore a cui bisogna stare attenti in quanto in un paziente che si sta atrofizzando causa immobilità facendo ginnastica dovrebbe recuperare la massa ma ricordiamoci che non è possibile se è sotto impulso catabolico.

OSSA

Le ossa sono un altro organi ricco di collagene sul quale i sali di calcio si depositano solo in presenza di collagene. Se la matrice ossea viene catabolizzata l'osso va in atrofia chiamata **osteoporosi** che causa fragilità ossea e tendenza alle fratture le quali sono un'altra conseguenza dell'uso prolungato di glucocorticoidi.

CUTE

Ben visibile, c'è una perdita del tessuto elastico che tende a rendere la cute grinzosa come nell'anziano. Segue poi una vera e propria atrofia cutanea con riduzione dello spessore della pelle che predispone alla fragilità e alla rottura. Minimi traumi significano lesioni della cute, fattore da non sottovalutare visto che il paziente comunque è immunodepresso ed è sensibile quindi ad infezioni.

OCCHIO

Problemi di catabolismo del collagene si vedono anche a livello oculare con l'accelerazione della cataratta.

Nei bambini c'è un'inibizione della crescita.

Sull'alterazione della distribuzione dei grassi andate a vedervi sull'harrison la figura di paziente con tumori della corticale. Vi è un accumulo di grasso sulla schiena e nei fianchi con le estremità invece molto sottili.

Senza arrivare a questi estremi vi sono dei fattori che permettono di riconoscere l'utilizzo di cortisone come la tipica **faccia di luna** dovuta a ritenzione idrica che è una delle prime manifestazioni assieme alla **tricosi** evidente nelle ragazze.

Importanti sono **alterazioni comportamentali** arrivando a nevrosi che si traducono in aumento dell'aggressività. Manifestazione sono molto varie per intensità soprattutto. Purtroppo non si può intervenire più di tanto.

ULCERA GASTRICA

gastrica dovuta alla perdita di prostaglandine e prostacicline da parte della mucosa gastrointestinale.

FARMACOLOGIA DELLA SECREZIONE GASTRICA

Vediamo ora alcuni farmaci impiegati nella terapia per il controllo della secrezione gastrica. Ricordiamo che la secrezione gastrica è oggetto di osservazione in molte patologie.

La secrezione gastrica è dovuta alla liberazione di HCl che è dovuta all'attività di diverse pompe.

Slide 3

Fondamentale è l'attività della **pompa protonica gastrica.** Questa prende il K presente nella cellula, lo trasloca nel lume dove si accumulano H+. E' una delle pompe che produce il più grosso dislivello di concentrazione, il pH infatti all'interno delle (vescicole?) Può raggiungere lo 0,8 e un pH del citoplasma attorno 5,8/6. Uno squilibrio di concentrazione di quasi un milione di volte.

Vi è una parte delle cellula parietale con pompe che consentono l'accumulo di H+ ed un'altra parte in cui vi sono altre pompe che consentono l'accoppiamento con il Cl. (il prof dice che non si sofferma più di tanto sui meccanismi).

Importante è ricordare come avviene la secrezione di HCl. Nella cellula parietale sono presenti le vescicole (in cui è presente la pompa protonica) in cui si accumula HCl.

Quando la cellula viene attivata tutte queste vescicole si fondono con la membrana e formano dei canalicoli. A quel punto l'H+ dev'essere secreto in un lume molto più grande ed ha questo punto diventa anche più attiva la pompa.

La secrezione comporta quindi un aumento dell'attività della pompa legata alla traslocazione sulla membrana della stessa.

Slide 4

Controllo della secrezione acida gastrica

Controllo delle cellule parietali:

- centrale neurale legato all'SNC che si esplica attraverso il sistema nervoso autonomo composto da neurone pregangliare e postgangliare, che sono intramurali nella parete gastrica. C'è quindi anche un controllo muscarinico per effetto del parasimpatico.
- periferico paracrino: cellule enterocromaffini comandano la secrezione d'istamina.
- periferico endocrino: rilascio di gastrina

Indipendentemente dal fatto che sia muscarinico, istaminico o gastrinico le vie di trasduzione del segnale agiscono con meccanismo:

- 1- c-AMP dipendente usato soprattutto dall'istamina
- 2- Ca^{2+}-dipendente

Controllano attività e inserzione in membrana apicale di pompa protonica (H^+-K^+-ATPasi) che può prelevare K anche dal lume gastrico.

In questo senso si parlava di attivazione della secrezione acida dello stomaco bevendo aranciata, succo di pompelmo o comunque qualcosa che contenga K visto che è lo ione scambiato con l'H+.

Slide 5

CONTROLLO NEURALE

Centri regolatori

- Ipotalamo
- Nucleo del tratto solitario
- Nucleo dorsale motore del nervo vago

Attivazione neuroni parietali gastrici del vago che

1- attivano pompa protonica di cellule parietali via M_3

2- stimolano rilascio istamina da cellule enterocromaffini del fondo

3- stimolano rilascio gastrina da cellule G dell'antro

Ci sono anche altre cellule che rilasciano somatostatina che ha un effetto inibitorio per quanto riguarda la secrezione.

Ciò che è importante ricordare è che sulla cellula parietale convergono più segnali. C'è un segnale principale che è il **segnale istaminergico**, ma c'è anche un segnale muscarinico rilevante.

Slide 6

CONTROLLO PARACRINO

- Il controllo del segnale istaminergico è attuato da cellule enterocromaffini normalmente adiacenti a cellule parietali che rilasciano istamina
- Controllo di secrezione plurifattoriale
- Attivazione paracrina delle cellule parietali perché queste hanno sulla superficie recettori per l'istamina di tipo H2

CONTROLLO ENDOCRINO

- Rilascio di gastrina prodotta da cellule G antrali
- Controllo di secrezione multifattoriale che dipende dalla composizione del cibo, dalla distensione della parete
- Inibizione da somatostatina rilasciata da cellule D dell'antro (sensibili ad H.pylori, uno dei motivi per cui l'infezione è così gastrolesiva).

Slide 7

Meccanismi cellulari di protezione della parete gastrica da parte delle cellule epiteliali

- Solidità tight junctions epiteliali, che possono saltare nel corso di infiammazioni
    - Strato di mucina arricchito di bicarbonato
    - Produzione di Prostaglandine E_2 e prostacicline da parte della mucosa che:

1. inibiscono rilascio H^+
2. stimolano secrezione di mucina e bicarbonato
3. regolano il flusso ematico locale(ne avevamo parlato anche con i FANS)

FANS o patologie varie possono aggredire la parete gastrica. Per proteggerla vi 3 approcci basati su questi 3 tipi di controlli(neurale,paracrino,endocrino).

Possiamo quindi inibire o l'attivazione neurogena, o inibire l'elemento principale che è la cellula enterocromaffine che lavora con l'istamina oppure più semplicemente bloccare la pompa.

Questa è la sequenza di scoperta, al contrario abbiamo invece la sequenza di utilizzo.

Slide 8-9

Al momento sicuramente la classe più importante per il controllo della secrezione gastrica è rappresentato dagli **inibitori di pompa** di cui il capostipite è l'**omeprazolo**.

- Sono tutti pro-farmaci che richiedono attivazione che avviene nell'ambiente acido canalicolare con un pH molto basso.
- Sono instabili a pH acido e quindi somministrati in formulazioni con rivestimento acido-resistente
- Essendo basi deboli che giungono alle cellule parietali per via ematica e si accumulano in canalicoli dove il pH è molto basso.

Grazie ad una serie di reazioni non enzimatiche ma legate all'ambiente, si formano dei composti con gruppi solfidrilici che a loro volta interagiscono con una cisteina presente nella pompa protonica legandovisi in modo irreversibile che causa il blocco della pompa.

Al pH 2-3 dello stomaco possono esser facilmente inattivati che implicano la necessità di somministrare i farmaci in particolare formulazioni gastroresistenti e c'è anche un'attenzione allo stato funzionale dello stomaco quindi in presenza di cibo nello stomaco.

Domanda studente: "qual è il senso di dare in associazione un FANS con un'inibitore di pompa protonica?"

Perché l'effetto principale tossico dei FANS è la gastrolesività. L'inibitore di pompa protonica bloccando la pompa impedisce la gastrolesività.

Ritornando al legame irreversibile dell'inibitore, c'è da dire che nel giro di qualche giorno la produzione di HCl ridotta a <5%. Quindi un 95% del'inibizione della secrezione di HCl.

La ripresa della produzione di HCl alla sospensione della terapia richiede sintesi di nuova pompa.

Omeprazolo ha anche attività inibitoria su anidrasi carbonica che contribuisce all'effetto di inibizione del pH.

Slide 10

Secrezione di HCl durante la giornata in coincidenza del pranzo del riposo e via dicendo. Si può notare come durante la notte aumenta la secrezione di acido. In blu vi sono i pazienti trattati con antiH2, mentre in verde vi sono quelli tratta con gli inibitori di pompa in cui non c'è più secrezione se non durante la notte(minima).

Slide 11

Farmacocinetica

- Emivita molto breve ma non ci interessa visto che mediano un legame irreversibile
- Somministrazione per via orale difficile in pazienti critici; nuovi composti somministrabili endovenosa.

- Somministrare per os viene comunque effettuata in formulazioni gastroresistenti. E' comunque meglio effettuare somministrazione durante pasti in cui c'è massima secrezione di HCl vista la necessità di basso pH per attivazione del pro-farmaco
- Non somministrare con bloccanti H2 altrimenti non si attivano e nemmeno con gli antiacidi classici(maalox)
- Blocco pompe di tutto stomaco richiede somministrazioni multiple. Si dice inibizione geopardica.

Reazioni avverse(non sono molte)

- Inibizione di alcuni CYP e interferenza metabolismo warfarine, fenitoina(anticoagulante) e altri
- Tossicità aggravata da cosomministrazione di disulfiram (Antabuse). Problemi gastrici sono frequenti negli alcolizzati. L'alcolizzato in trattamento non può quindi assumerli;
- Ridotta secrezione di HCl e ridotto trofismo dello stomaco causa ridotto assorbimento B12 e ipersecrezione gastrina (fattore di crescita x cellule enterocromaffini, causa neoplasia): potenziale rischio di carcinoide (ma non evidenze). Sicuramente iperacidità in seguito alla sospensione;

slide 12-13

ANTI H2

Sono farmaci che partono da un "disegno", sono stati un po' una rivoluzione nella farmaco chimica.

Sono Prototipi

- Cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina
- Differenze: solo potenziali interazioni farmacometaboliche
- Efficacia maggiore sulla secrezione acida basale → soprattutto notturna → maggiore efficacia in ulcera duodenale o come coadiuvate a inibitori pompa protonica in esofagiti da reflusso gastroesofageo notturno. Quindi si dà al mattino l'inibitore di pompa, che ha effetto per tutta la giornata. Si può somministrare anche antiH2 in quei pazienti in cui non sono stati sufficienti gli inibitori di pompa.
- Minore efficacia su secrezione acida indotta da stress, fame ecc;

Accenna al fatto che hanno reazioni avverse.

Slide 14

PROSTAGLANDINE

Il loro utilizzo è soprattutto legato alla prevenzione della gastrite da FANS. Questo dovrebbe essere l'accoppiamento ideale. In realtà le prostaglandine hanno delle reazioni avverse non da poco:

- Diarrea
- Controindicazioni in gravidanza

Slide 15(la legge semplicemente)

Slide 16-20

Accanto a questi meccanismi di secrezione vedrete da solo il sulcralfato(slide 16) che è quella pillole che viene somministrato quando si ha lo stomaco o l'intenstino con del gonfiore con lo scopo di assorbire i gas. Evitano la formazione di microbolle.

Gli antiacidi come il maalox oltre ai sali d'idrossimagnesio ed alluminio. L'attenzione da dare è sulla durata dell'azione, e soprattutto nell'interferenza con l'assorbimento di altre sostanze.